Aus der Medizinischen Universitäts-Poliklinik Würzburg

Direktor : Professor Dr. med. H. Franke

Aktivitätsänderungender Enzyme Lactat-Dehydrogenase, Hexokinase, Glutamat-Pyruvat-Transaminase, Pyruvat-Kinase, Isocitrat-Dehydrogenase, alkalische Phosphatase und Pyruvat-Carboxylase in der Leber der Ratte unter dem Einfluß von verschiedenen Diäten.

Inaugural - Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Wilhelm Prosch

aus Plan/Marienbad

Würzburg 1970

Aus der Medizinischen Universitäts-Poliklinik Würzburg

Direktor : Professor Dr. med. H. Franke

Aktivitätsänderungender Enzyme Lactat-Dehydrogenase, Hexokinase, Glutamat-Pyruvat-Transaminase, Pyruvat-Kinase, Isocitrat-Dehydrogenase, alkalische Phosphatase und Pyruvat-Carboxylase in der Leber der Ratte unter dem Einfluß von verschiedenen Diäten.

Inaugural - Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Wilhelm Prosch

aus Plan/Marienbad

Würzburg 1970

Referent : Priv. Doz. Dr. med. H. Haug

Korreferent : Prof. Dr. med. H. Franke

Tag der Promotion :

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

Meinen Eltern

Inhalt

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Literaturübersicht	3
III.	Material und Methodik	11
	1. Versuchstiere	11
	2. Diäten	11
	3. Gewinnung der Enzymlösung	14
	4. Enzymaktivitätsbestimmungen	15
	5. Berechnung	20
	6. Statistik	21
	7. Vorversuche	22
IV.	Ergebnisse	28
	A. Bericht über den klinischen Zustand der Tiere im Versuch	28
	B. Tabellen und Diagramme	29
	C. Diskussion der Kurven	82
V.	Diskussion	90
VI.	Zusammenfassung	94
VII.	Literaturverzeichnis	95

1. Einleitung

Bei der Durchsicht der Literatur, die sich mit der Regulation von Enzymaktivitäten in tierischem Gewebe befaßt (10, 18, 41, 42, 44, 45, 56, 72, 90), findet man eine große Anzahl von Arbeiten, die den Einfluß von Diäten auf die Stoffwechselabläufe untersuchen (1, 4-7, 12-17, 19, 20, 21-31, 34, 41, 45, 48-50, 52-54, 57-61, 63-66, 69, 70, 73, 74, 80, 84-87, 88-89, 92-95). Das Studium dieser Arbeiten ist dornenvoll. Fast jeder Autor hat andere Versuchsbedingungen gewählt. Die verschiedensten Zusammensetzungen der Diät und sehr unterschiedliche Untersuchungszeitpunkte haben zu einer Fülle von teils widersprüchlichen Untersuchungsergebnissen geführt, die sich kaum mehr zu einem sinnvollen Ganzen ordnen lassen. Viele Autoren beschreiben die Änderung sehr vieler Variabler. Dabei ist es, wie sich in unserer Arbeit zeigt, schon sehr schwierig, die Untersuchungsergebnisse zu deuten, wenn nur ein Faktor geändert wird.

In einer vorangegangenen Arbeit (Burkhard und Steinel, im Druck) wurde untersucht, in welchen Grenzen die Aktivitäten verschiedener Enzyme des glykolytisch-gluconeogenetischen Systems bei möglichst konstanten äußeren Bedingungen im Verlauf der Alterung variieren können. Konstant gehalten wurde dabei die Art des Futters, die Raumtemperatur und das genetische Material der Tiere. Dabei zeigte sich, daß die Enzymaktivitäten während langer Lebensabschnitte in mehr oder weniger engen Grenzen einreguliert werden. Wir sahen darin den Ausdruck einer genetisch determinierten Leistungsbreite der Zelle. Sinn dieser Untersuchung soll sein zu demonstrieren, ob und in welchem Bereich durch Gabe von extremen Diäten diese genetisch determinierte Leistungsbreite variiert werden kann. Wir haben zu diesem Zweck unsere Versuchstiere in fünf Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe bekam eine Basisdiät von Altromin und Wasser, die alle für ein gedeihliches Wachstum erforderlichen Substanzen enthielt, die zweite Gruppe bekam lediglich eine Kohlenhydrat-Diät, die dritte Grup-

pe eine hochprozentige Fett- und die vierte Gruppe eine ebensolche Protein-Diät. Die fünfte Gruppe bekam keinerlei Nahrung. Da in der Literatur der Einfluß von Vitaminen auf die Enzymaktivitäten beschrieben wurde (7, 32, 41, 55, 78, 77, 80, 9, 11), haben wir allen Tieren zur Diät ein Vitamin-Mineral-Gemisch zugesetzt.

Diese Arbeit soll dazu beitragen, den Begriff der "genetisch determinierten Leistungsbreite" näher zu erläutern. Darunter verstehen wir, daß die vererbten Eigenschaften, die im genetischen Material determiniert sind, letztlich auch die Leistungsfähigkeit jeder einzelnen Zelle bestimmen. Darauf beruht die Ähnlichkeit verwandter Personen oder eineiiger Zwillinge. Dieser muß eine Ähnlichkeit auch in der Leistung der einzelnen Zelle zugrunde liegen. Letztlich muß auch die einzelne Zelle innerhalb eines etwa gleich großen Organs unter physiologischen Bedingungen eine mittlere Leistungsbreite aufweisen. Selbstverständlich wird diese mittlere Leistung steuerbar sein, denn biologische Systeme, die nicht anpassungsfähig sind, können sich nicht selbst erhalten. "Unadapted systems are not self-preserving. They perish. They simply are not available for study". (42)

Die vorliegende Arbeit soll zu diesem Problem einen Beitrag leisten.

II. Literaturübersicht

Schon am Ende des 19. Jahrhunderts begann man sich mit den diätetisch hervorgerufenen Veränderungen der Leistungen der Zellen, nämlich mit den Veränderungen der Produkte der Zellen zu befassen. So schreibt Weinland 1899 (Ztschr. Biol. 38, S. 607) über die Bildung von Lactase im Pankreas des Hundes nach Laktosefütterung und Pawlow (62) berichtet 1902, daß "jede Art von Futter..... eine charakteristische Veränderung der Eigenschaften des (Magen-) Saftes hervorruft." 1956 erschien eine zusammenfassende Übersichtsarbeit von Knox et al (41). Die Autoren haben ein sehr großes Material zusammengetragen. Neben Strahlen, Luftdruck, Alter etc. wird im Kapitel "Diät" auch über die zu unserem Thema erschienenen Arbeiten berichtet. Seither wurde mit Diäten tierexperimentiell intensiv weitergearbeitet. Eine Übersichtsarbeit über diese weiteren Veröffentlichungen existiert unseres Wissens nicht.

Wie schon einleitend erwähnt, sind die in der Literatur vorgelegten Ergebnisse zum Teil widersprüchlich. "Wo Ergebnisse, in vergleichbaren Größen ausgedrückt, mitgeteilt wurden, ergaben sich große Diskrepanzen (66)". Unser Quellenstudium beschränkte sich vom Thema der Arbeit her auf Veröffentlichungen, die unsere Arbeit im engeren oder weiteren Sinn berühren.

Lactat-Dehydrogenase (LDH)

Die LDH wurde von mehreren Autoren untersucht. Fitch (23) beschreibt ein Ansteigen der Enzymaktivität um 48 % nach Fütterung einer Diät mit 60 % Glucose bzw. Fructose über eine Woche. Freedland (29, 30, 31) konnte zeigen, daß die Enzymaktivität der LDH bei Hunger (um 32 %), proteinreicher Diät (um 5 %) und Fructosediät (um 15 %) fiel, bei

Sucrose- (um 9 %), Margarine- (um 80 %) und Glycerolgaben (um 10 %) jedoch anstieg, was auch bei adrenalektomierten Tieren eintrat (29). Eine weitere Arbeit (30) erbrachte, daß Insulin die Enzymaktivität nach Cortisolgaben, protein- und fructosereicher Diät erhöht, nach einer Glucosediät dagegen senkt. In einer dritten Arbeit (31) werden die Daten der LDH bei Hunger beschrieben. Danach fällt die Enzymaktivität, bezogen auf 100 gr Körpergewicht, am ersten Hungertag auf 66 % und bis zum vierten Tag auf 57 % des Kontrollwertes. Vahouny (92) konnte die Angaben von Fitch (23) nicht bestätigen. Auch er gab eine 60 %ige Glucosediät über 14 Tage, die Steigerung der Enzymaktivität am 7. Tage beträgt jedoch nur etwa 14 %. Andere Werte der beiden Autoren decken sich weitgehend. Schaum (71) hat die LDH in der Rattenleber nach 2/3-Hepatektomie untersucht. Seine Kontrollwerte stimmen mit unseren überein.

Hexokinase (HK)

Eine Beschreibung des Verhaltens der Hexokinase der Leber unter Diäten erfolgte durch Baldwin (5). Er gab vier Wochen lang vier Diäten, die sich im Gehalt an Kohlenhydraten (0 - 40 %) und des Fettes (0 - 15 %) unterschieden und konnte zeigen, daß sich die Enzymaktivität der HK proportional zum Anteil der Glucose an der Diät verhält.

Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)

Viel zahlreichere Quellen standen uns über die diätetische Beeinflussung der GPT zur Verfügung. Fitch (23) berichtet über einen Anstieg der spezifisch-proteinbezogenen Enzymaktivitäten nach einwöchiger Fütterung einer 60 %igen Glucosediät um 16 % und um 23 % nach ebenso langer Fructosefütterung. Seine Kontrollwerte gleichen unseren Kontrollwerten. Freedland (30) untersuchte die Wirkung von Insulin auf die GPT der Leber nach verschiedenen Diäten. Bei Glucosediät trat keine Änderung ein. Cortisol erhöhte die Enzymaktivität, die

nach Insulingabe nur geringfügig sank. Am höchsten lag die Aktivität auch hier bei der proteinreichen Diät und sie erhöhte sich noch weiter durch Insulin. Knox (41) zitiert zwei Autoren, Awapara (2) und Kaplanskii (40), die einen Rückgang der GPT in der Leber bei proteinarmer Nahrung beschrieben haben. 29 Tage lang gab Muramatsu (54) Diäten mit einem Caseingehalt zwischen 0 und 60 %. Die GPT verhielt sich auch hier proportional zu dem Anteil des Caseins. Sanchez (73) stellt fest, daß die GPT bei verstärktem Proteinabbau ansteigt. Das bestätigte Soberon (79), der eine Steigerung der GPT um etwa das Doppelte nach zwei Tagen Fasten registrierte. Bei Wiederfütterung lag die GPT dann im Normbereich, während die GOT anstieg. Stielau (80) zeigte ebenfalls, daß Hunger einen Anstieg der GPT bewirkt, der durch Vitaminmangel gehemmt werden kann. Das hatten schon Brin (9), Babcock (3) und Caldwell (11) berichtet. Szepesi wandte eine besondere Technik an: Er verwandte Diäten reich an Protein, Kohlenhydraten oder Lipiden. In drei Versuchen (83, 84, 85) ließ er die Tiere vier Tage lang eine einseitige, hochprozentige Diät aufnehmen, um dann sieben Tage lang eine ebenfalls hochprozentige Diät eines anderen Grundnahrungsmittels zu reichen, nur daß jetzt der zunächst geringprozentige Anteil in hohem Prozentsatz gefüttert wurde. Er erzielte damit besonders große Änderungen und bestätigte frühere Befunde, wonach die GPT bei hohem Proteinanteil an der Diät ansteigt und bei großem Anteil der Kohlenhydrate absinkt. Eine weitere Untersuchung (86), in der die Technik der Intervallfütterung angewandt wurde, brachte ähnliche Ergebnisse. Vaughan (93) bediente sich einer verwandten, noch verfeinerten Methode, konnte aber keinen signifikanten Anstieg der GPT nach einer proteinreichen Mahlzeit feststellen, was er auf den Fettanteil an der Nahrung zurückführt. Die Aussagen über die diätetische Beeinflussung der GPT der Leber geben dennoch ein recht geschlossenes Bild, das wir mit unserer Arbeit vielleicht etwas vervollständigen konnten. Die GPD-Aktivität steigt bei hohem Proteinumsatz an.

Pyruvat-Kinase (PK)

Mit der Pyruvat-Kinase haben sich ebenfalls mehrere Autoren beschäftigt. Bailey (4) untersuchte die Regulation der PK der Rattenleber durch verschiedene Einflüsse. Er fand eine Erhöhung der PK nach Fructosefütterung nur in der Leber, nicht aber in Niere, Herz und Gehirn. Bartley (6) stellte sehr große Unterschiede der absoluten Werte wie auch der relativen Änderungen der Enzymaktivität durch das verschiedene Erbgut der Tiere zweier Wistar-Stämme fest, fand wesentlich niedrigere Werte als Krebs (45) und führte das auf den hohen Anteil von Fett (25 %) an der kohlenhydratarmen Diät zurück, die letzterer verwandt hatte. Die Schlüsselrolle der PK im KH-Stoffwechsel drückte Krebs (45) so aus : "Eine niedrige PK-Aktivität fördert die Gluconeogenese aus Aminosäuren und anderen Vorläufern, und eine hohe PK-Aktivität fördert den Abbau von Kohlenhydraten und deren Umsetzung in Fett." Freedland (30) beobachtete eine Abnahme der PK durch proteinreiche Nahrung und durch Cortisolgaben, durch fructosereiche Nahrung dagegen einen Anstieg. Zusätzliche Insulingaben brachten die geringe Aktivität bei den mit Cortisol behandelten Tieren wieder auf normale Werte, jedoch erreichten damit die Werte der proteinreich ernährten Tiere nicht die Kontrollwerte. In einem sehr komplexen Versuch untersuchte Sasson (74) u.a. auch die Veränderungen der PK bei Einwirkung verschiedener Hormone und Diäten. Er gab etwa 17 verschiedene Diäten und untersuchte gleichzeitig den Einfluß von Hormonen auf die Enzymaktivitäten. Die Ergebnisse sind entsprechend der Anlage der Untersuchung sehr differenziert. Auch hier steigert eine KH-reiche Diät die Aktivität der PK. Szepesi legte fünf Veröffentlichungen vor (83-87), die das Verhalten der PK unter verschiedenen Bedingungen zum Inhalt haben. Zunächst gab er vier Tage lang eine 90 %ige Glucose- und anschließend über eine Woche eine 90 %ige Casein-Diät (83). Diese Diät erhöhte die PK beträchtlich, was im Gegensatz zu den Beobachtungen von Krebs (45)

und Freedland (30) steht, wie Szepesi selbst schreibt. In der nächsten Versuchsreihe (84) gab er zuerst 90 % Casein über fünf Tage und anschließend 90 % Glucose oder Fructose über eine Woche. Hier konnte er einen Anstieg der PK nur bei Fructosefütterung feststellen, während die Enzymaktivität bei Glucosefütterung leicht sank. Dann (85) gab er über vier Tage eine Diät mit 65 % Glucose, anschließend eine Woche lang 90 % Casein, was einen Anstieg der PK am 1. Tag und ein Absinken an den folgenden Tagen bewirkte. Dieser vorübergehende Anstieg wird mit einer vollen Ausnutzung der Transfer-RNS gedeutet, die durch das plötzliche Überangebot an Aminosäuren möglich wurde. Mit einer weiteren, komplex angelegten Untersuchung (86) konnte Szepesi diese Befunde untermauern. Die Werte der PK unter Intervallfütterung, verschiedenen Diätregimen und Hunger veröffentlichte derselbe Autor in einer anderen Arbeit (87). Die Kontrollwerte decken sich mit unseren weitgehend.

Isocitral-Dehydrogenase (ICDH)

Parallel mit 16 anderen Enzymen untersuchte Baldwin (5) auch die ICDH bei Schweinen, Meerschweinen, Kälbern und Ratten. In der Rattenleber konnte er mit 4 Diäten, die im Glucosegehalt zwischen 0 und 40 % und im Fettgehalt zwischen 0 und 15 % schwankten, keine nennenswerten Veränderungen erzielen. Auch Fitch (23) registrierte nach einer 60 %igen Glucose- bzw. Fructosediät nur einen Anstieg der Enzymaktivität um 9 bzw. 4 %. Freedland (31) ließ die Tiere vier Tage lang hungern und beobachtete bei jungen Tieren (um 130 gr) einen Rückgang bis zu 50 %, bei älteren Tieren (um 340 gr) um 40 % am 4. Tag. Die Aktivität bei den Älteren lag bereits um 30 % unter der der Jüngeren. McDonald (50) konnte ähnliche Beobachtungen machen, jedoch erholte sich die ICDH bei Wiederfütterung nicht, wenn eine protein-

arme (4 %) Diät gegeben wurde.

Alkalische Phosphatase (AP)

Knox (41) schreibt 1956, daß "die physiologische Rolle der alkalischen Phosphatase zur Zeit unbekannt" sei. Die vielfache Meinung, daß es sich hierbei um mehrere Enzyme handelt, teilt er und gibt eine Literaturstelle an (67), die über diätetische Beeinflussung "dieser Enzyme" berichtet. Danach steigt die Enzymaktivität in der Leber an, wenn der Proteingehalt sinkt. Das kann durch proteinarme Diät oder Hunger erreicht werden. Weiter schreibt er, daß "Diskrepanzen bei den Ergebnissen ähnlicher Untersuchungen von verschiedenen Laboratorien vorkommen". Ebenfalls 1956 erschien die Arbeit von Ross (69), in der einleitend auf die frühere Beobachtung hingewiesen wird (68), daß bei proteinarmer Diät die alkalische Phosphatase der Leber ansteige. Die Arbeit zeigte, daß die Enzymaktivität bei hohem Anteil von Dextrose oder von Casein ansteigt, bei etwa gleichen Anteilen der beiden Substanzen an der Diät aber absinkt. Chang (16) stellte große Unterschiede in der Reaktion der alkalischen Phosphatase der Leber zwischen Wistar- und BHE-Tieren fest, jedoch nur geringe Änderungen durch Fasten. Muramatsu (54) gab über 15 bzw. 29 Tage 0 - 60 % Casein und beobachtete nur geringe Änderungen der AP, jedoch stellte auch er fest, daß die Enzymaktivität bei geringem Proteinanteil an der Diät am höchsten war. Soberon (79) verzeichnete kaum Änderungen der spezifischen Enzymaktivität durch Hunger, jedoch sank die totale Enzymaktivität um 50 % nach 4 Tagen Futterentzug. Nach zwei Tagen Wiederfütterung war der Normalwert wieder erreicht. Sanchez (73) dagegen beschrieb eine Erhöhung der spezifischen Enzymaktivität 48 Stunden nach einer 2/3-Hepatektomie um über 100 %, wenn die Tiere 8 Tage vor dem Eingriff mit einer zein-haltigen Diät ernährt worden waren. Die Tiere mit ausreichender Proteinversorgung zeigten keine derartige

Beeinflussung.

Pyruvat-Carboxylase (PC)

Die Pyruvat-Carboxylase wurde 1946 von Utter zum ersten Mal beschrieben und 1960 isoliert (91). Seubert (75) beschrieb 1961 die Reinigung und die Wirkungsweise der PC aus Bakterien und gab einen optischen Test für die quantitative Bestimmung dieses Enzyms an. In Zusammenarbeit mit Henning (35) erschien 1964 eine weitere Arbeit. Hier wird über die Instabilität des Enzyms berichtet, weshalb wir diese Bestimmung immer als erste durchführten. Daneben wurde die Schwierigkeit beschrieben, das Enzym aus der Rattenleber zu extrahieren, da es zum Teil in unlöslichen Fraktionen verbleibt. 1965 veröffentlichten die gleichen Autoren zwei weitere Arbeiten (36, 76). Danach schien die Schrittmacher-Rolle der PC bei der Gluconeogenese gesichert. Struck (82) konnte jedoch ebenfalls 1965 eine Steigerung der Gluconeogenese durch Glucagon um über 100 % erzielen, ohne daß sich gleichzeitig die Enzymaktivität der PC erhöhte. Arbeiten über eine diätetische Beeinflussung der PC sind uns nicht bekannt geworden.

In den meisten Arbeiten, die wir als Quellen benutzten, kamen Mischdiäten zur Anwendung, die alle drei Grundnährstoffe in annähernd ausreichender Menge enthielten. Die Anteile wurden dann um einige Prozent geändert und die Auswirkung dieser Änderung registriert. Dabei kommt es vor, daß die proteinreiche Diät des einen Autors (15) im Proteingehalt 4 % über der Kontrolldiät (Purina Chow) anderer Autoren (16, 49, 53 etc.) liegt. Auch Beobachtungen bezüglich des Gewichtes der Organe werden z. T. nicht bestätigt. So berichtet Chang (16) über eine 30 %ige Gewichtszunahme der Rattenleber bei proteinreicher Diät, während Adelmann (1) eine solche Zunahme nicht beobachten konnte. Die Gründe für diese die Auswertung und eine vergleichende Beurteilung er-

schwerenden Ungereimtheiten liegen offensichtlich in den gewählten verschiedenen Versuchsbedingungen und vielleicht auch im unterschiedlichen genetischen Material der Versuchstiere. Bei keinem der zitierten Autoren haben wir eine allgemein akzeptierte Deutung der unter den verschiedenen Diäten bald fallenden, bald steigenden Enzymaktivitäten gefunden. Sicher kommt es zu einer Neuorganisation der Stoffwechselwege. Auffallend war, daß auch bei den anderen Autoren, die sich mit diesem Gebiet befaßten, die Enzymaktivitäten in einem definierbar engen Bereich einreguliert wurden.

III. Material und Methodik

1. Versuchstiere

Wir benutzten im Vor- und Hauptversuch männliche, entwöhnte Albinoratten des Wistarstammes B 47, die wir aus einer Labortierzucht [+] erhalten hatten. Alle Tiere waren bei ihrer Verwendung im Hauptversuch 7 - 9 Wochen alt mit einem Gewicht zwischen 150 und 250 gr. Sie wurden bei konstanter Raumtemperatur von 23 °C in Käfigen mit Gitterboden gehalten. Nach den Arbeiten von Stillings (81) fressen die Tiere z.T. den Kot wieder, was durch diese Käfige verhindert wird. Eine Beeinflussung von Enzymaktivitäten durch die Verhinderung der Coprophagie muß als gesichert angesehen werden.

Die Zuordnung der Tiere in die verschiedenen Diätgruppen wurde dem Zufall überlassen. Insgesamt wurden 186 Ratten zu den Versuchen herangezogen.

2. Diäten

Wir untersuchten die Aktivität verschiedener Enzyme bei 5 Diäten im Verlauf von 20 Tagen und zogen für jeden der gewählten Untersuchungstage eine Gruppe von 5 Tieren heran.

a.) Die proteinreiche Diät bestand aus Magerquark der 0%-Fettstufe der Firma Gervais. Bestandteile laut Auskunft der Gervais-Danone AG.: 80 % Wasser, 15 % Casein, 3 % Kohlenhydrate, 0 % Fett. Dem Quark wurde die entsprechende Menge an Mineralien und Vitaminen beigemengt. Diese Diät wurde ad lib. gereicht. Die Arbeitsbezeichnung dieser Gruppen ist "P" = Protein.

[+] Großkreuz, Unfinden / Haßfurt

b.) Die kohlenhydratreiche Diät bestand aus Mehlfladen, die wir aus Leitungswasser und EKA-Weizenauszugsmehl, Type 405 der EDEKA unter Beimengung einer entsprechenden Menge der Vitamin- und Mineralvormischung hergestellt hatten. Bestandteile nach (98) : 12 % Wasser, 10, 8 % Proteine; 1, 1 % Fett, 75, 5 % Kohlenhydrate.
Die Fladen wurden ad lib. gereicht. Die Arbeitsbezeichnung aller dieser Gruppen ist "KH" = Kohlenhydrat.

c.) Die fettreiche Diät bestand aus fettem Räucherspeck, wie ihn auch Tarnowski (88) verfüttert hatte. Bestandteile nach (98) : 8 % Wasser, 3, 9 % Proteine, 85 % Fett, 0 % Kohlenhydrate. Wir zerkleinerten den Speck ohne die Schwarte, mischten die entsprechende Menge der Vitamin- und Mineralvormischung bei und gaben dieses Futter ad lib. Die Arbeitsbezeichnung aller dieser Gruppen ist "F" = Fett.

d.) Fünf Gruppen ließen wir hungern. Sie bekamen außer Leitungswasser keinerlei Nahrung. Die Arbeitsbezeichnung dieser Gruppen ist "H" = Hunger.

e.) Wir haben keine geschlossene Kontrollgruppe gebildet, sondern an jedem Arbeitstag ein Tier, das mit Altromin R-15 ad lib. ernährt worden war, parallel mit den 5 Tieren der an diesem Tage fälligen Gruppe der Messung zugeführt. So entstand eine Gruppe von 23 Kontrolltieren, die an 23 verschiedenen Tagen gemessen worden war. Die Arbeitsbezeichnung dieser Gruppe ist "K" = Kontrollgruppe.

f.) In den Gruppen jeder Diät, die über 20 Tage gefüttert wurden, führten wir zusätzlich 4 Tiere mit. Zwei von ihnen wurden nach der 20-tägigen Diät-Fütterung einen Tag lang wieder mit unserer Grunddiät Altromin R-15 ernährt, zwei weitere Tiere drei Tage lang. Die Arbeitsbezeichnung dieser zur Beobachtung der Wirkung

einer Wiederfütterung benützten Gruppen ist "WF".

Alle Tiere hatten zu jeder Zeit Leitungswasser ad lib. zu r Verfügung. Wir haben unter Heranziehung der entsprechenden Literatur (7, 41, 80, 55, 78, 32, 34 etc.) jeder Diät eine bestimmte Menge Mineralien und Vitamine zugesetzt. Von der Firma Altromin in Lage/Lippe bezogen wir die reinen Vitamin- und Mineralvormischungen des "altromin C 1010, Ratte". Auf 100 gr dieser Diät, was etwa 410 kcal entspricht, entfallen 6 % der Mineral- und 2 % der Vitaminvormischung. Isocalorischen Mengen unserer Diäten setzten wir diese Vormischungen in gleichem Prozentsatz zu. Die Berechnung der benötigten Futtermengen erfolgte nach den in (34) angegebenen Formeln.

Bestandteile der Mineralstoffmischung :
Angaben in 60 gr (= 1000 gr Diät)

$CaCO_3$ = 14 gr; $Ca_3(PO_4)_2$ = 14 gr; K_2HPO_4(sicc.) = 10 gr;
NaCl = 8 gr; Na_2HPO_4 (sicc.) = 7 gr; $MgSO_4 \cdot 7\ H_2O$ = 5 gr;
Fe-(II)-Gluconat $\cdot$ 2 H_2O = 1,48 gr; $MnSO_4 \cdot 4\ H_2O$ = 0,45 gr;
$ZnCO_3$ = 40 mg; $CuSO_4 \cdot 5\ H_2O$ = 20 mg; KJ = 0,5 mg; NaF = 10 mg;
$Na_2MoO_4 \cdot 2\ H_2O$ = 0,5 mg.

Bestandteile der Vitaminvormischung :
Angaben in 20 gr (= 1000 gr Diät)

DL-Methionin	2000 mg
Vitamin A	15000 I.E.
Vitamin D_3	500 mg
Vitamin E	150 mg
Vitamin K_3	10 mg
Vitamin $B_1 \cdot HCl$	20 mg
Vitamin B_2	20 mg
Vitamin $B_6 \cdot HCl$	15 mg

Vitamin B_{12}	0,03 mg
Pantothensäure	50 mg
Nikotinsäure	50 mg
Cholinchlorid	1 gr
Folsäure	10 mg
Biotin	0,2 mg
Inosit	100 mg
p-Aminobenzoesäure	100 mg
Vitamin C	20 mg

Die Diäten wurden von uns 1, 2, 3, 5, 10 und 20 Tage lang gegeben. Es besteht nun die Möglichkeit, mit Diät-Abkürzung und Tageszahl jede Gruppe kurz und exakt zu bezeichnen. Z. B.: F5 ist die Bezeichnung für eine Gruppe von 5 Tieren, die über 5 Tage mit Speck und Wasser gefüttert wurde. Oder: P20-WF3 ist eine Gruppe von 2 Tieren, die 20 Tage lang mit Quark ernährt worden war und anschließend mit Altromin R-15 über 3 Tage vollwertig wiedergefüttert wurde.

3. Gewinnung der Enzymlösung

Die Tiere wurden in einem luftdichten Behälter mit Äther narkotisiert. Leberschäden sollen dabei nicht auftreten (46). Dann fixierten wir die Ratten an den Beinen mit Klemmen auf einem Operationsbrettchen und führten einen mit ätherdurchtränkter Gaze gefüllten Erlenmeyer-Kolben über den Kopf des Tieres. In Narkose wurde sodann mit Schere und Pinzette das Fell im Rechteck über Bauch und Brust entfernt, die Haare entfernten wir mit einem Tupfer. Jetzt wurde der Bauchraum und anschließend durch Scherenschlag der Brustraum links und rechts neben dem Sternum eröffnet. Das Sternum selbst wurde mit einem Nadelhalter erfaßt und nach kranial geklappt. Die V. cava inferior durchtrennten wir knapp über dem Diaphragma. Nun wurde der große Kreislauf durch

Punktion des linken Ventrikels mit 60 ml 0,9 %iger NaCL (+ 4°C) gespült, dann suchten wir die V. portae auf und spülten die Leber mit 40 ml 0,9 %iger NaCl-Lösung (+4°C). Dieses Vorgehen entsprach modifiziert dem von Ludewig (47) und Gürster (33). Dann wurde die Leber vorsichtig in toto herauspräpariert. Herz, Gehirn und Nieren wurden für weitere Untersuchungen entnommen.

1 gr der Leber wurde nun abgewogen und mit 10 ml 0,9%iger NaCl in einem Glashomogenisator der Firma Braun, Melsungen, bei geringer Drehzahl homogenisiert, sodann in ein Zentrifugenglas gebracht und mit etwa 1600 g 15 min. lang zentrifugiert. Der Überstand stellte unser Stammhomogenat (1 : 10) dar, das mit 0,9 %iger NaCl weiter verdünnt wurde. Bei diesem Verfahren werden Kerne und Membranen der Zellen entfernt, während der Überstand Mitochondrien, Ribosomen und lösliche Proteine des Zellsaftes enthält (38).

4. Enzymaktivitätsbestimmungen

In gleichbleibender Reihenfolge bestimmten wir die Enzymaktivitäten (im folgenden EA abgekürzt) von sieben Enzymen und den Gehalt der Leber an löslichen Proteinen. In einer Vorversuchsserie mit 27 Tieren hatten wir neben Fütterungsmethode und Operationstechnik auch diese Bestimmungen geübt. Da sich die Messungen jeweils über etwa 5 Stunden hinzogen, bewahrten wir das Homogenat und die Verdünnungen im Eisbad auf. Zur Durchführung der Bestimmungen benutzten wir Reagentien aus dem Klinischen Labor der Med. Univ. Poliklinik, der Firma Boehringer und Söhne, Mannheim, und konfektionierte Testpackungen der gleichen Firma. Ein "Eppendorf-Photometer" mit angeschlossenem Direktschreiber und temperierbarem Küvettenhalter diente uns zur Durchführung der optischen Tests. Die folgenden Kurzbeschreibun-

gen der Meßmethoden wurden nach den beiliegenden Biochemica Boehringer Informationen zusammengestellt.

Folgende Enzymaktivitäten wurden bestimmt :

a.) die Pyruvat-Carboxylase (PC) und die Lactat-Dehydrogenase (LDH)
b.) die Hexokinase
c.) die Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)
d.) die Pyruvat-Kinase (PK)
e.) die Isocitrat-Dehydrogenase (ICDH)
f.) die alkalische Phosphatase (AP)
g.) der Gehalt der Leber an löslichen Proteinen mit der Biuret-methode.

a.) Die Pyruvat-Carboxylase (PC)

Utter (91) beschrieb 1960 die Carboxylierung der Brenztraubensäure durch ein Enzym, das Pyruvat-Carboxylase genannt wurde. Seubert (75, 76) und Henning (35, 36) haben sich um die weitere Aufklärung verdient gemacht. Die Reaktion läuft nach folgender Formel ab:

$$\text{Pyruvat} + \text{ATP} + CO_2 \xrightleftharpoons{Mg^{++}} \text{Oxalacetat} + \text{ADP} + \text{P}$$

Wir bestimmten die Aktivität der PC nach einer Modifikation nach Seubert (75) in Anlehnung an Gürster (33), in der die Aktivität der LDH allerdings noch enthalten ist. Die Messung erfolgt bei 23 ^{o}C und 366 nm.

Lösungsansatz		Testeinsatz
Tris	0,4 gr in 50 ml H_2O	0,5 ml
$MgCl_2$	2,53gr in 50 ml Tris	0,5 ml
$KHCO_3$	200 mg in 10 ml Tris	0,1 ml
ATP	147 mg in 10 ml Tris	0,1 ml
Pyruvat	28,5 mg in 10 ml Tris	0,1 ml

Lösungsansatz		Testeinsatz
NADH	25, 8 mg in 10 ml Tris	0, 1 ml
Serum-Albumin	50 mg in 10 ml Tris	0, 1 ml
Malat-DH	Suspension	0, 01 ml
Leberhomogenat	1 : 500 verdünnt	0, 5 ml
Acetyl-CoA	Siehe Herstellung	0, 01 ml

Herstellung des Acetyl-CoA:

CoA	5 mg in 0, 5 ml H_2O	0, 5 ml
$KHCO_3$	0, 5 gr in 5 ml H_2O	0, 1 ml
Abkühlen auf $0^{\circ}C$.		
Essigsäure-Anhydrit	1 gr in 100 ml H_2O	0, 15 ml
Nach 4 min. verwendungsfähig.		

Die Lactat-Dehydrogenase (LDH)

Mit Lösungen des gleichen Testansatzes wurde der optische Test auf LDH bei 366 nm durchgeführt. Die LDH katalysiert die Reaktion:

Pyruvat + NADH $\rightleftharpoons$ Lactat + NAD ;

Testeinsatz :

Tris	1 ml
Leberhomogenat	1 ml
Pyruvat	0, 2 ml
NADH	0, 2 ml

Die Extinktionsänderung durch die Abnahme des eingesetzten NADH ist ein Maß für die Aktivität der LDH. Subtraktion der LDH-Aktivität von der gemessenen Aktivität der PC ergibt die echte Aktivität der PC.

b.) Die Hexokinase (HK)

Meyerhof (51) entdeckte 1927 dieses Enzym, das folgende Reaktion katalysiert :

Hexose + ATP $\longleftrightarrow$ Hexose-6-(P) + ADP ;

In Anlehnung an Schaum (71) sind wir wie folgt verfahren :

Lösungsansatz		Testeinsatz
Tris	0,6 gr in 100 ml H_2O	1,3 ml
Glucose	10 gr in 100 ml Tris	1,2 ml
$MgCl_2$	2,03 gr in 100 ml Tris	0,2 ml
ATP	100 mg in 10 ml Tris	0,1 ml
NADP	100 mg in 10 ml Tris	0,2 ml
Leberhomogenat	1 : 10 verdünnte Leber	0,4 ml
Glucose-6-(P)-DH	1 mg/1ml + 4 ml Tris	0,01 ml

Bei 366 nm und 23°C wurde die Extinktionsänderung durch das entstandene NADPH als Maß für die Aktivität der HK gemessen.

Glucose-6-(P) + NADP $\xleftrightarrow[\text{Glucose-6-(P)-DH}]{}$ 6-Phosphogluconat + NADPH + H^+;

c.) Die Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)

Die Aktivitätsänderungen der GPT bestimmten wir mit Hilfe der Testpackung der Firma Boehringer, der vorgeschriebene Testansatz wurde eingehalten. Statt "Serum" setzten wir Leber 1 : 100 verdünnt zu. Die GPT katalysiert folgende Reaktion:

Alanin + α-Ketoglutarat $\longleftrightarrow$ Pyruvat + Glutamat ;

Das entstandene Pyruvat wird in einer Indikatorreaktion in Lactat umgesetzt, das entstandene NAD dient dabei als Maß der Transami-

nierung.

Pyruvat + NADH $\longleftrightarrow$ Lactat + NAD ;

d.) Die Pyruvat-Kinase (PK)

Die Aktivitätsänderungen der PK bestimmten wir mit Hilfe der Testpackung der Firma Boehringer, der vorgeschriebene Testansatz wurde eingehalten. Statt "Serum" setzten wir Leber 1 : 500 verdünnt zu in Anlehnung an Schaum (71). Die PK katalysiert folgende Reaktion :

Phosphoenolpyruvat + ADP $\xleftrightarrow{K^+,\ Mg^{++}}$ Pyruvat + ATP ;

Als Indikatorreaktion dient wie bei der GPT die Umsetzung des Pyruvats in Lactat durch die LDH, Maß ist dabei die Menge des entstandenen NAD.

Pyruvat + NADH $\longleftrightarrow$ Lactat + NAD ;

e.) Die Isocitrat-Dehydrogenase (ICDH)

Die Aktivitätsänderungen der ICDH bestimmten wir mit Hilfe der Testpackung der Firma Boehringer, der vorgeschriebene Testansatz wurde eingehalten. Statt "Serum" setzten wir Leber 1 : 500 verdünnt ein in Anlehnung an Herzog (37). Die ICDH katalysiert folgende Reaktion:

Isocitrat + NADP $\longleftrightarrow$ α-Ketoglutarat + CO_2 + NADPH + H^+;

Das entstandene NADPH dient als Maß für die Aktivität der ICDH.

f.) Die alkalische Phosphatase (AP)

Die Aktivitätsänderungen der AP bestimmten wir mit Hilfe der Testpackung der Firma Boehringer, der vorgeschriebene Testansatz wurde eingehalten. Statt "Serum" setzten wir Leber 1 : 10 verdünnt

ein. Die AP katalysiert hydrolytische Spaltungen von Phosphorsäure-Estern.

p-Nitrophenylphosphat $\xleftarrow{Mg^{++}}$ p-Nitrophenol + (P) ;

Nach 30 minütiger Inkubation bei 37°C wurde die AP durch Zusatz von NaOH gehemmt und aus dem gebildeten "p-Nitrophenol entsteht das gelbe Anion (33)". Die Messung erfolgte bei 405 nm gegen einen Leerwert.

g.) Die Proteinbestimmung

Bei Bezug auf den Proteingehalt gewinnen Messungen von Enzymaktivitäten z.T. an Aussagekraft. Da Schaum (71) feststellen konnte, daß eine für unsere Zwecke hinreichende Übereinstimmung zwischen den Methoden nach Kjeldahl und Weichselbaum (97) erzielt werden kann, "benutzten wir die wesentlich einfachere Biuretmethode" (33). Die Messung wurde bei 546 nm gegen einen Leerwert durchgeführt.

5. Berechnung

Die Umrechnung der ermittelten Extinktionsänderungen in (Milli-) Units erfolgte nach folgender Formel :

$$EA\ (mU/ml) = \Delta\ E/min \times \frac{\text{Gesamt-Vol.} \times 1000 \times F_V}{3,3 \times \text{Enzym-Vol.} \times d}$$

Es bedeutet :

Gesamt-Vol	= Summe aller Volumina des Testeinsatzes in der Küvette
1000	= Umrechnungsfaktor auf mU
F_v	= Verdünnungsfaktor
3,3	= Mikromolarer Extinktionskoeffizient
Enzym-Vol.	= Volumen des Homogenats bzw. dessen Verdünnung im Testeinsatz
d	= Schichtdicke der Küvette

Die auf den beiligenden Informationsblättern der Boehringer-Testpackungen angegebenen Berechnungsformeln mußten z.T. um F_v u.s.w. korrigiert werden.

Als Ergebnis dieser Rechnung erhielten wir von jedem Versuchstier und von jedem gemessenen Enzym die spezifische EA in mU/gr Leber. Die Listen dieser Einzelergebnisse sind sehr umfangreich, weshalb auf den Abdruck verzichtet wurde.

6.) Statistik

Die weiteren Berechnungen führten wir in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. Knauer vom "Institut für angewandte Mathematik" in Würzburg durch, der unser Rechenprogramm für den Computer EL X8 des Rechenzentrums zusammenstellte. Neben den Werten der spezifischen EA war für uns die totale EA von Interesse. Sie wurde durch Multiplikation der spezifischen EA mit dem Lebergewicht ermittelt. Beide Aktivitäten bezogen wir nun auf die Menge der löslichen Extraktproteine, was wir durch Division der spezifischen EA durch den Biuretwert erreichten.

$$\frac{\text{spez EA}}{\text{Biuretwert}} = \frac{\text{mU/gr Leber}}{\text{gr Protein / gr Leber}} = \frac{\text{mU}}{\text{gr Protein}} ;$$

So erhielten wir die Werte für die spezifische-proteinbezogene EA und die totale-proteinbezogene EA.

Nun ließen wir von jedem Tier den Quotienten Körpergewicht/Lebergewicht errechnen und bezogen die beiden spezifischen Aktivitäten auf diesen K/L-Quotienten durch Multiplikation. Dieser Berechnung liegt der Gedanke zugrunde, daß ein im Verhältnis zum Körper kleineres Organ eine größere Leistung erbringen muß bei gleicher EA und umgekehrt. Bei gleicher, gemessener spezifischer EA bringt der Bezug auf den K/L-Quotienten die wahre, größere bzw. kleinere Leistung ans Tageslicht.

So erhielten wir die Werte der spezifischen EA x K/L und die Werte der spezifischen-proteinbezogenen EA x K/L. Insgesamt konnten wir damit die EA unter sechs verschiedenen Gesichtspunkten ausdrücken und das Verständnis für die Bedeutung von Vorgängen für den lebenden Organismus erleichtern, die wir zunächst lediglich in Form einer trockenen Zahl angedeutet erhalten. Wie Freedland (31) sind wir der Meinung, daß "die Methode, Ergebnisse zu berichten, für die Interpretation wichtig ist."

Von allen diesen Werten ließen wir den Mittelwert und die Standardabweichungen errechnen. (Tab. 1a - 7f). Die Tabellen und die den Kurven entnommenen Werte stellen bei allen Diätgruppen den Mittelwert von 5 Messungen dar, bei allen WF-Gruppen den Mittelwert aus 2 Messungen und bei allen K-Werten das Mittel von 23 Messungen.

Trotz der geringen Tierzahl in den einzelnen Gruppen wurde eine Varianzanalyse durchgeführt. Die Varianzanalyse gibt Aufschluß darüber, ob die Abweichungen der Enzymaktivitäten zwischen den Gruppen statistisch gesichert sind. In den Tabellen 1 a bis 7f wurde jeweils die zugehörige Irrtumswahrscheinlichkeit P angegeben. Zusätzlich wurde mittels eines t-Tests die Abweichung der Enzymaktivitäten der einzelnen Gruppen von der Kontrollgruppe untersucht (Tab. 12-15). Die Werte der Kontrollgruppe prüften wir auf Normalverteilung.

Die Auswertung der Ergebnisse wurde im Rechenzentrum vorgenommen, die Ablesung der Signifikanzschranken erfolgte in den "Wissenschaftlichen Tabellen", Geigy (98).

7. Vorversuche

In einer Vorversuchserie von 4 Wochen Dauer mit 27 Tieren erprobten wir Fütterungs- und Operationsmethode und eigneten uns die

Technik der optischen Tests für die Bestimmung der Aktivitäten der Enzyme an. Wir glauben, durch diese Einarbeitung methodische Fehler weitgehend eliminiert zu haben. Als Fehlerquellen zählen allgemein besonders die Kühlung des Homogenats, die Einhaltung der Temperatur des Testansatzes, das Pipettieren etc. Blech (8) schreibt, daß "in Homogenaten..... schon in kurzer Zeit (1-4 Std.) große Mengen von mit Trichloressigsäure nicht mehr fällbaren Abbauprodukten der Leberproteine" gebildet werden. Deshalb legten wir auf zügiges Arbeiten besonderen Wert. Innerhalb von 7 Stunden nach der Gewinnung des Organs waren regelmäßig alle Messungen abgeschlossen.

Die sechs, zum Teil mehrtägigen Vorversuche hatten jeweils die Klärung bestimmter Probleme zum Ziel.

Vorversuch 1 - Fütterung der Sonderdiäten.
Der Versuch sollte ein Urteil über die Praktikabilität der Fütterungsmethode ermöglichen. Wir kamen so zu der beschriebenen Darreichungsform der Diäten in Anlehnung an diesbezügliche Literaturangaben.

Vorversuch 2 - Mehrmalige Bestimmung der Enzymaktivitäten in einem Homogenat.

Der Versuch diente der Aneignung praktischer Kenntnisse bezüglich der Tötung der Tiere, der operativen Spülung und Entfernung der Organe, des Abwiegens, des Umgangs mit Pipette und Eppendorf-Photometer, des Homogenisierens und der Herstellung der Verdünnungen des Homogenats sowie der Bereitung der benötigten Lösungen. Als weiteren Punkt wollten wir durch den mehrmaligen Ansatz des Tests mit dem gleichen Homogenat einen Anhalt über die erreichte Zuverlässigkeit unserer Ergebnisse erhalten.

Tabelle : Vorversuch 2/1.
Den 9 bzw. 4 verschiedenen Ansätzen wurde jeweils die gleiche Menge desselben Homogenats zugesetzt.

Ansatz	ICDH der Niere	(U)	PK der Leber	(mU)	GPT des Herzens	(U)	AP der Leber	(mU)
1	0,009	8,4	0,006	304	0,008	1,8	0,117	234
2	0,008	7,5	0,006	304	0,008	1,8	0,126	252
3	0,010	9,4	0,006	304	0,008	1,8	0,124	248
4	0,009	8,4	0,006	304	0,007	1,6	0,128	256
5	0,009	8,4	0,006	304	0,008	1,8	-	-
6	0,008	7,5	0,006	304	0,008	1,8	-	-
7	0,007	6,6	0,005	285	0,005	1,1	-	-
8	0,007	6,6	0,006	304	0,005	1,1	-	-
9	0,006	5,6	0,006	304	0,006	1,3	-	-
	ΔE/min	U	ΔE/min	mU	ΔE/min	U	ΔE/min	mU

Tabelle : Vorversuch 2/2.
Den 9 bzw. 6 verschiedenen Ansätzen wurde jeweils die gleiche Menge desselben Homogenats zugesetzt.

Ansatz	HK der Leber		PC der Leber		LDH der Leber	
1	0,021	540,7	0,010	61,0	0,005	18,1
2	0,020	515,0	0,013	79,3	0,005	18,1
3	0,019	489,2	0,013	79,3	0,004	14,5
4	0,020	515,0	0,011	67,1	0,004	14,5
5	0,020	515,0	0,012	73,2	0,004	14,5
6	0,018	463,5	0,012	73,2	0,005	18,1
7	0,020	515,0	-	-	-	-
8	0,018	463,5	-	-	-	-
9	0,018	463,5	-	-	-	-
	ΔE/min	mU	ΔE/min	U	ΔE/min	U

Vorversuch 3 - Mehrmalige Bestimmung der Aktivitäten aller im Hauptversuch zu untersuchenden Enzyme in einem Homogenat.

Alle Bestimmungen wurden mit dem gleichen Homogenat von Herz, Nieren, Gehirn und Leber je 3 x durchgeführt. Dieser Versuch diente besonders der Erprobung der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse.

Tabelle : Vorversuch 3/2. Angaben in ΔE/min.
Die Angaben erfolgten in Extinktionsänderung (ΔE), um die gute Reproduzierbarkeit zu demonstrieren. Durch die hohen Umrechnungsfaktoren entstehen scheinbar große Abweichungen.

Enzym	Niere	Herz	Leber	Gehirn	Ansatz
ICDH	0,009	0,032	0,014	0,0005	1
	0,008	0,030	0,015	0,0005	2
1/50	0,008	0,028	0,015	0,0005	3
PC	0,005	0,020	0,018	0,003	1
	0,005	0,019	0,016	0,003	2
1/500	0,005	0,019	0,016	0,004	3
HK	0,015	0,010	0,015	0,053	1
	0,014	0,010	0,019	0,054	2
1/1	0,014	0,010	0,018	0,058	3
LDH	0,008	0,025	0,016	0,001	1
	0,007	0,024	0,013	0,001	2
1/500	0,006	0,026	0,014	0,001	3
PK	0,049	0,150	0,007	0,145	1
	0,051	0,134	0,008	0,138	2
1/10	0,056	0,138	0,007	0,143	3
GPT	0,003	0,008	0,009	0,000	1
	0,005	0,009	0,010	0,000	2
1/10	0,004	0,008	0,010	0,0005	3

Vorversuch 4 - Durchführung aller in Frage kommenden Bestimmungen bei Lebern und Nieren von sechs Tieren.

Dieser als Generalprobe gedachte Versuch stellte die Durchführbarkeit der Hauptversuche besonders auch in rein zeitlicher Hinsicht fest.

Vorversuch 5 - Bestimmung der Aktivitäten aller in Frage kommenden Enzyme in Nieren und Lebern von je 2 Ratten, die 3 bzw. 4 Tage mit unseren 4 verschiedenen Diäten gehalten worden waren.

Der Versuch sollte bereits Erkenntnisse über die im Hauptversuch zu er-

wartenden Aktivitätsänderungen erbringen. Die Verdünnung des Homogenats für die einzelnen Enzymbestimmungen wurde festgelegt.

Vorversuch 6 - Aktivitätsbestimmungen in verschieden behandelten Leberstückchen.

Von einer Leber wurden 5 Teile zu je 1 gr abgewogen. Ein Teil wurde sofort gemessen, 2 Teile homogenisierten wir und froren das Homogenat ein, 2 Teile wurden als Stücke eingefroren.
Am nächsten Tag wurde ein Teil des homogenisierten und 1 Teil des als Stück eingefrorenen Gutes aufgetaut und die Aktivität der Enzyme bestimmt, nach 8 Tagen verfuhren wir mit den beiden verbliebenen Teilen ebenso.

Tabelle : Vorversuch 6.

	Zeitpunkt der Messung				
	Sofort	am 1. Tag		am 8. Tag	
		Eingefroren als			
	-	Homogenat	Stückchen	Homogenat	Stückchen
ENZYM	mU	mU	mU	mU	mU
PC	87900	2460	61100	2,6	0
LDH	21800	3630	18100	21,8	14,5
HK	1080	231	154	231,7	128,7
GPT	6700	6050	6500	9900,0	7616,0
PK	630	19	78	7,9	9,8
ICDH	15000	2800	12200	1710,0	1598,0
AP	54	126	210	600,0	1500,0

Von einem anderen Tier entnahmen wir die Leber, wogen 3 Teile von je 1 gr ab und stellten die entsprechenden Verdünnungen her. Wir hatten somit aus einem Organ drei von uns in gleicher Weise hergestellte Homogenate erhalten, die aus drei verschiedenen Stückchen des gleichen Leberlappens stammten.

Tabelle : Vorversuch 6/4. Aktivitätsbestimmungen in drei Homogenaten, die aus drei verschiedenen Portionen der gleichen Leber hergestellt wurden.

Enzym	Homogenat 1	Homogenat 2	Homogenat 3
PC	74,5 U	77,0 U	77,0 U
LDH	10,9 U	14,5 U	14,5 U
HK	695,2 mU	746,2 mU	669,5 mU
GPT	10,7 U	10,3 U	10,7 U
PK	591,0 mU	669,8 mU	669,8 mU
ICDH	12,2 U	14,1 U	13,1 U
AP	126,0 mU	124,0 mU	116,0 mU
Biuret	0,173	0,169	0,169

Der Biuretwert ist in gr Protein/gr Leber angegeben.

Bei Beendigung der Vorversuche hatte sich eine zeitsparende, feststehende Reihenfolge bei den Messungen und eine optimale Verdünnung des Homogenats für jede Aktivitätsbestimmung herausgeschält.
Im Hauptversuch wurde deshalb der Überstand des Homogenates üblicherweise wie folgt verdünnt :

Für den Ansatz der PC : 1/500;
" " " " LDH : 1/500 ;
" " " " HK : unverdünnt;
" " " " GPT : 1/10;
" " " " ICDH : 1/50;
" " " " PK : 1/50;
" " " " AP : unverdünnt
" die Biuretbestimmung : unverdünnt

Da das Homogenat eine "Verdünnung" des Lebergewebes von 1/11 beinhaltet, ist die endgültige Verdünnung der Konzentration der Enzymproteine im Gewebe 10 x höher als die des Homogenats. Dieser Umstand wurde bei der Berechnung berücksichtigt.

IV. Ergebnisse

A. Der Bericht über den klinischen Zustand der Tiere

Unter den Diäten traten teilweise starke Änderungen des körperlichen Zustandes und des Verhaltens der Tiere auf. Eine Berücksichtigung des klinischen Bildes kann der richtigen Beurteilung unserer Ergebnisse förderlich sein.

Die Tiere der Kontrollgruppe entwickelten sich sehr gut. Sie nahmen in der ersten Woche zwischen 30 und 50 gr zu und hatten am Ende des Versuchs nach 4 Wochen ihr Gewicht nahezu verdoppelt. Ihr Durchschnittsgewicht lag anfangs bei 150 - 180 gr, am Ende bei 270-300 gr. Sie waren sehr agil, neugierig, sehr reinlich und flink bei Schreckreaktionen.

Die Tiere der KH-Diätgruppen nahmen zwar bis zu 30 gr ab, jedoch schienen sie am besten mit der Diät fertigzuwerden. Ihr Verhalten unterschied sich kaum von dem der Kontrolltiere. Dasselbe läßt sich über die Tiere unter der Quark-Diät sagen. Mehrere Tiere nahmen hier sogar an Gewicht zu, obgleich die meisten an Gewicht verloren. Eine Gruppe verlor im Schnitt sogar 25 gr. Beide Diäten wurden aber gern und in großen Mengen angenommen.

Anders verhielt es sich mit der Fettdiät. Die Tiere dieser Gruppen nahmen ab dem 2. Tag nur das errechnete energetische Minimum an Speck auf, was die anderen Gruppen nicht taten (Berechnung nach den in (34) angegebenen Formeln). Das Fell der Tiere wurde struppig, ihre Bewegungen waren verlangsamt. Länger als andere Gruppen schliefen sie. Alle Gruppen verloren im Schnitt 10-30 gr Gewicht, die Tiere von F20 wogen sogar nur noch 138 gr durchschnittlich. Sie waren stark abgemagert, in den Reaktionen langsam und nicht auf Reinlichkeit bedacht. Da sie schwächer wurden und die Gefahr des

Kannibalismus auftauchte, wurde F20 am 15. Tag auf zwei Käfige verteilt. Die Lebern der F-Gruppen-Tiere waren ab F2 makroskopisch deutlich verfettet, das Homogenat von F10 und F20 sah aus wie Milch.

Ähnliches Verhalten wie bei F10 und F20 konnten wir auch bei H5 und H8 beobachten. Die Tiere von H1, H2 und H3 magerten zwar ab und schliefen ungewöhnlich viel, überstanden die Hungerperiode aber offensichtlich gut. Ursprünglich sollte die Gruppe H8 über 10 Tage hungern, wir hatten jedoch mit einem vorzeitigen Abbruch des Versuchs gerechnet. Soberon (79) berichtet, daß mit Tieren von 147 gr durchschnittlichem Körpergewicht Hungerversuche über 4 Tage erfolglos waren, da die Sterbequote zu hoch lag. Nachdem ein Tier am 7. Tag verendet war, wurde für den nächsten Tag die Messung der Gruppe vorbereitet. Am Morgen wurde ein weiteres Tier tot aufgefunden. Die Gruppe H8 dürfte also einen Zustand repräsentieren, der knapp vor dem Hungertod der Tiere liegt. Alle Tiere waren sehr mager, in den Aktionen verlangsamt, ihr Nierenfett war völlig geschwunden, ebenso das Fett an der Herzbasis. Das Durchschnittsgewicht lag bei 117 gr; die Tiere hatten also über 1/3 des Körpergewichts verloren.

B. Tabellen und Diagramme

Auf den folgenden Seiten haben wir unsere Ergebnisse in den unter III 6.) beschriebenen Berechnungsarten tabellarisch zusammengefaßt und übersichtshalber in Diagrammen dargestellt.

Die angegebenen Werte der Diät-Gruppen (KH-, F-, P- und H-Gruppen) sind das arithmetische Mittel der bei fünf Tieren gefundenen Aktivitäten, die der Wiederfütterungsgruppen (WF-Gruppen) der von zwei Tieren und die Kontrollwerte (K-Wert, o. Tag) das Mittel der bei 23 Tieren gefundenen Enzymaktivitäten.

Für die Diäten werden folgende Symbole in den Graphiken verwandt:

KH-Diät : ——————— F-Diät : – – – – – – – – –

P-Diät : —·—·—·— H-Diät : —o—o—o—o—o—

Folgende Abkürzungen kommen zur Anwendung :

EA	=	Enzymaktivität
M	=	Mittelwert
St	=	Standardabweichung
Abb.	=	Abbildung
Tab.	=	Tabelle
K	=	Körpergewicht des Tieres bei der Tötung
L	=	Gewicht der Leber
K/L	=	Quotient Körpergewicht/Lebergewicht
LDH	=	Lactat-Dehydrogenase
HK	=	Hexokinase
GPT	=	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
PK	=	Pyruvat-Kinase
ICDH	=	Isocitrat-Dehydrogenase
AP	=	Alkalische Phosphatase
PC	=	Pyruvat-Carboxylase

1 U/Bezugsgröße = Enzymaktivität, die 1 µmol Substrat pro min. und pro Bezugsgröße umsetzt (25 °C)

$$= \frac{1\ \mu\text{mol Substratumsatz}}{1\ \text{min} \times \text{Bezugsgröße}}$$

1 mU = 1/1000 U;

Tabellen
und
Diagramme

Abb.1: Spezifische Aktivität der LDH der Leber

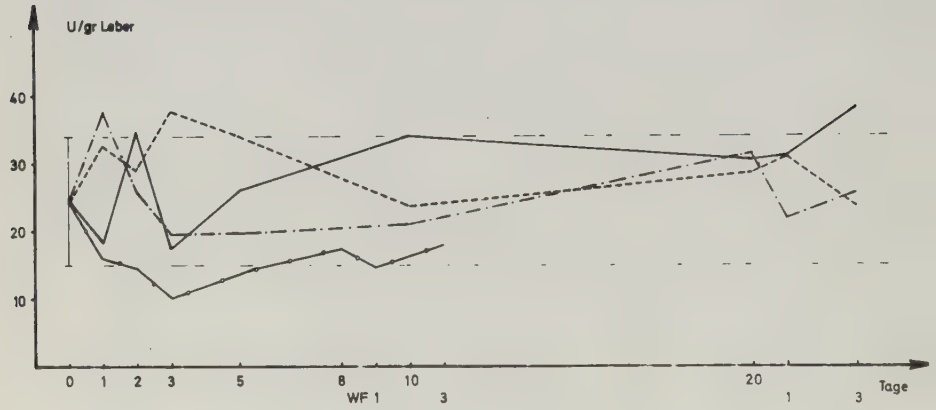
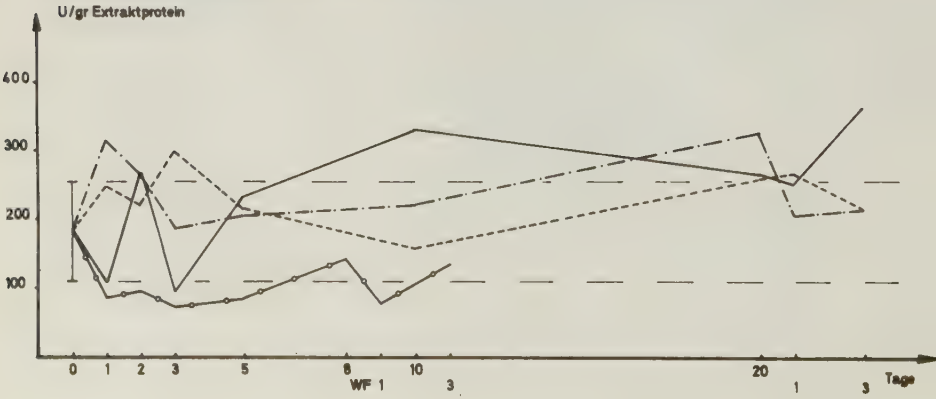


Abb.1b: Spezifische-proteinbezogene Aktivität der LDH der Leber



Gruppe	Tab.1a Spezifische EA der LDH der Leber (U/gr Frischgewicht)		Tab.1b Spezifische-protein-bezogene EA der LDH der Leber (U/gr Extraktprotein)	
	M	St	M	St
KH1	18,18	oo,oo	1o9,8	21,88
KH2	34,9o	6,6o	266,8	72,71
KH3	17,45	3,o4	95,68	14,75
KH5	26,17	5,39	233,9	5o,39
KH1o	34,17	1,99	33o,1	7o,56
KH2o	3o,53	3,25	265,8	36,39
KH2o-WF1	3o,9o	2,57	252,8	31,22
KH2o-WF3	38,17	2,56	362,1	31,61
F1	32,72	5,74	247,5	22,92
F2	29,o8	oo,oo	22o,2	34,6o
F3	37,81	5,51	299,o	66,96
F5	34,17	3,25	215,4	34,61
F1o	23,99	4,14	158,9	43,55
F2o	28,35	1o,72	258,4	65,oo
F2o-WF1	3o,9o	2,57	266,2	9o,9o
F2o-WF3	23,63	2,57	215,7	19,51
	P < o,o1;		P < o,o1;	
P1	37,81	4,14	315,8	35,91
P2	26,17	3,o4	224,7	55,87
P3	19,63	1,98	185,6	12,79
P5	19,63	1,98	2o6,8	19,24
P1o	21,o8	3,98	221,1	43,48
P2o	34,17	6,o8	323,2	84,66
P2o-WF1	21,81	5,14	2o4,3	26,68
P2o-WF3	25,44	5,14	216,7	9,88
H1	16,26	1,41	87,87	6,65
H2	14,54	2,57	96,52	1o,84
H3	1o,17	3,o3	73,88	22,49
H5	13,81	3,o4	85,16	29,36
H8	17,45	5,39	143,6	6o,98
H8-WF1	14,54	5,14	78,39	26,62
H8-WF3	18,17	5,14	136,7	53,43
K	24,49	9,5o	183,1	72,97
	P < o,o1;		P < o,o1;	

Abb.1c: Totale Aktivität der LDH der Leber

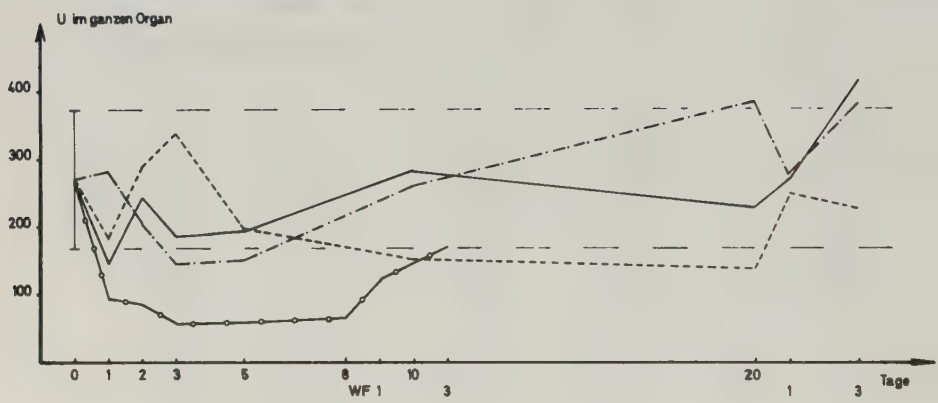
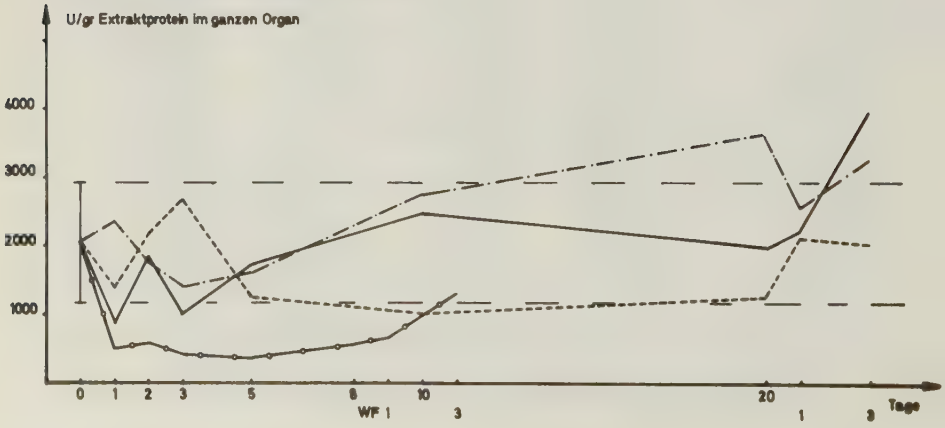


Abb.1d: Totale-proteinbezogene Aktivität der LDH der Leber



Gruppe	Tab.1c Totale EA der LDH der Leber (U im ganzen Organ) M	St	Tab.1d Totale-proteinbezogene EA der LDH der Leber (U/gr Protein x L) M	St
KH1	145,o	9,88	882,9	229,7
KH2	243,8	37,18	185o,8	381,1
KH3	185,9	19,o2	1o19,9	78,24
KH5	192,2	56,65	1721,3	538,8
KH1o	281,9	38,49	27o2,9	567,8
KH2o	229,3	23,o6	1995,3	235,5
KH2o-WF1	269,5	42,65	22o9,1	437,5
KH2o+WF3	415,5	55,75	3945,o	6o7,7
F1	184,6	29,43	1398,9	1o5,9
F2	289,4	19,28	2197,9	4o5,o
F3	339,3	59,84	2696,2	7o3,o8
F5	197,8	28,11	1253,1	273,9
F1o	153,3	29,96	1o24,1	334,2
F2o	136,4	35,56	1256,1	252,6
F2o-WF1	248,1	2,45	2111,9	532,8
F2o-WF3	225,1	25,62	2o55,3	175,8
	P < o,o1;		P < o,o1;	
P1	283,3	5o,79	2346,6	295,5
P2	2o6,3	16,57	1767,8	388,7
P3	147,7	2o,25	1397,5	161,6
P5	151,8	27,5o	1591,9	216,o
P1o	261,1	75,o7	2737,3	799,3
P2o	381,5	91,17	362o,7	1171,6
P2o-WF1	275,9	1o8,6	2562,8	751,8
P2o-WF3	382,1	76,o4	3255,5	138,4
H1	93,13	12,8o	5o4,5	77,16
H2	86,23	18,19	576,1	112,7
H3	56,58	17,35	412,4	136,5
H5	58,18	12,65	359,4	126,5
H8	66,49	32,97	554,8	338,1
H8-WF1	122,6	4o,4o	661,3	2o8,2
H8-WF3	172,9	78,o5	1313,o	724,1
K	271,5	1o3,1	2o59,o	867,9
	P<o,o1;		P < o,o1;	

Abb.1e: Spezifische Aktivität der LDH der Leber x Körpergewicht / Lebergewicht

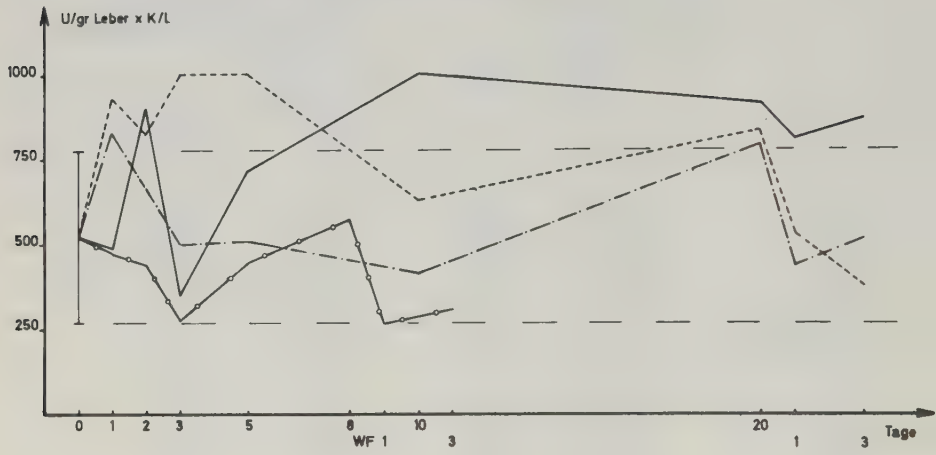
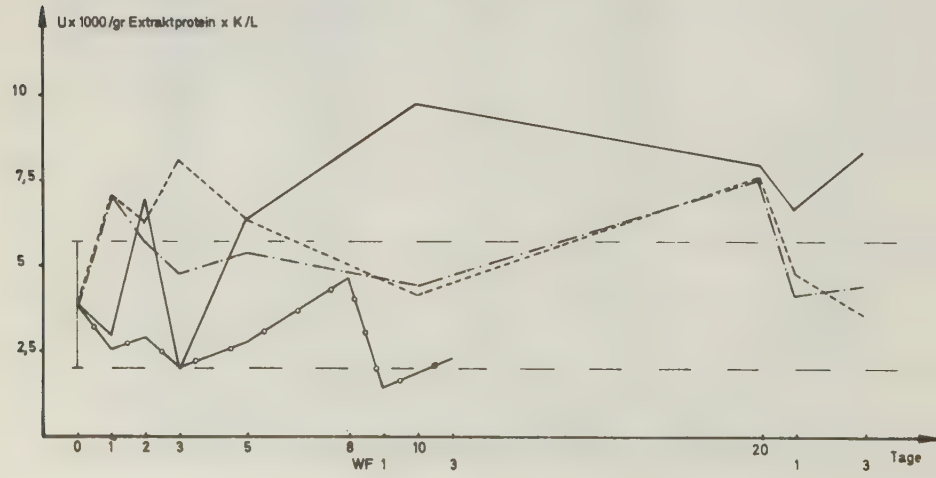


Abb.1f: Spezifische-proteinbezogene Aktivität der LDH der Leber x Körpergewicht / Lebergewicht



Tab.1e

Spezifische EA der LDH der Leber x K/L (U/gr Leber x K/L)

Tab.1f

Spezifische-protein-bezogene EA der LDH der Leber x K/L (U/gr Protein x K/L)

Gruppe	M	St	M	St
KH1	49o,o	24,92	2941,2	451,7
KH2	9o6,7	3o9,o	6984,3	293o,3
KH3	349,8	72,64	1922,2	385,1
KH5	713,6	127,3	6363,3	1o89,4
KH1o	999,4	6o,67	97o4,9	2376,6
KH2o	912,1	141,9	7953,7	15o8,9
KH2o-WF1	8o8,3	44,o2	6611,5	626,5
KH2o-WF3	869,9	136,7	826o,5	1461,9
F1	931,1	2o2,5	7o22,3	945,1
F2	828,3	58,72	6271,3	1o73,1
F3	1o28,6	149,2	8o88,6	1577,o
F5	1o1o,o	173,4	6357,1	1325,7
F1o	629,7	113,6	4147,6	1o34,4
F2o	833,6	454,3	7562,1	3o55,o
F2o-WF1	537,4	161,7	476o,9	2578,o
F2o-WF3	384,3	39,99	3511,5	334,6
—	P < o,o1;		P < o,o1;	
P1	832,9	12o,1	7oo5,o	1319,5
P2	671,3	1o8,9	5732,7	1384,2
P3	5o2,5	58,49	4752,o	414,6
P5	5o8,7	63,52	5366,3	7o9,3
P1o	418,3	62,o4	44o3,2	79o,6
P2o	791,9	133,3	7492,4	1898,9
P2o-WF1	434,6	86,37	4o8o,4	379,3
P2o-WF3	515,4	93,98	4397,1	112,3
H1	474,7	54,73	2569,1	264,2
H2	441,6	76,99	2925,5	24o,4
H3	277,o	85,o7	2o12,2	643,4
H5	448,5	139,6	277o,5	117o,3
H8	575,3	166,3	4684,1	1641,3
H8-WF1	265,5	1oo,4	1431,5	521,3
H8-WF3	311,1	46,48	2322,8	6o7,4
K	522,6	251,6	3883,o	1832,6
	P < o,o1;		P < o,o1;	

Abb. 2a: Spezifische Aktivität der HK der Leber

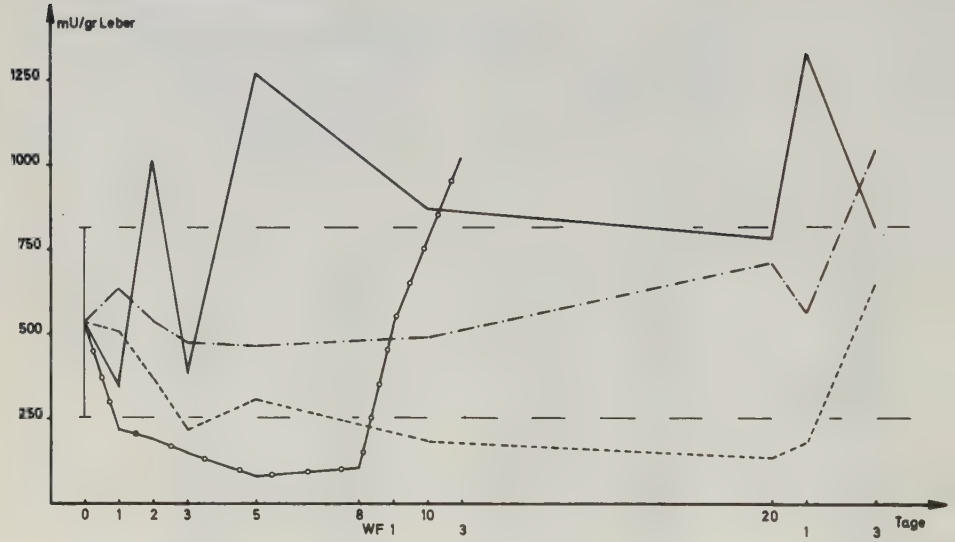
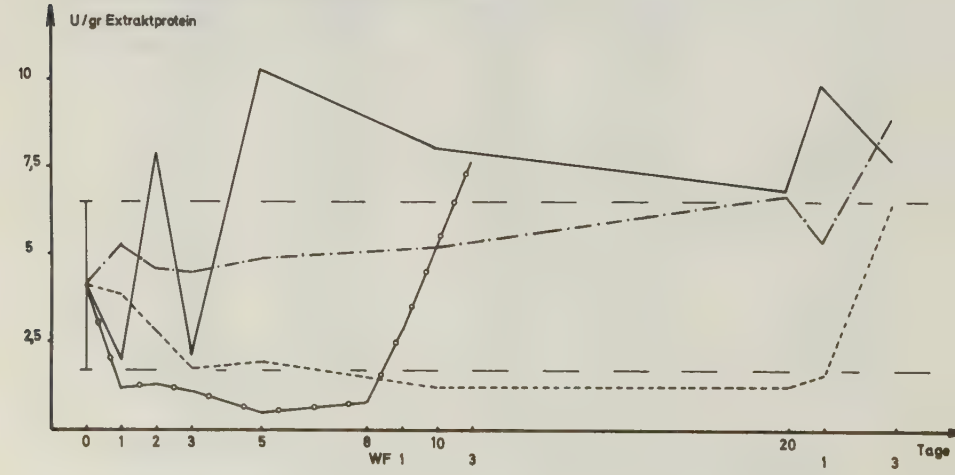


Abb. 2b: Spezifische - proteinbezogene Aktivität der HK der Leber



Gruppe	Tab.2a Spezifische EA der Hexokinase der Leber (mU/gr Frischgewicht) M	St	Tab.2b Spezifische-protein-bezogene EA der HK der Leber (U/gr Extraktprotein) M	St
KH1	345,o	145,2	1,97	o,624
KH2	1o4o,3	188,8	7,89	1,78
KH3	386,2	13o,o	2,12	o,723
KH5	1266,9	176,8	11,28	1,24
KH1o	87o,3	284,o	8,o2	1,88
KH2o	782,7	122,9	6,8o	1,14
KH2o-WF1	1326,o	127,2	1o,81	o,6o2
KH2o-WF3	81o,9	127,6	7,67	1,o5
F1	5o9,8	119,9	3,86	o,758
F2	37o,7	95,67	2,82	o,934
F3	221,4	14,o7	1,74	o,235
F5	3o8,9	75,o5	1,95	o,569
F1o	185,4	28,2o	1,22	o,334
F2o	133,8	11,53	1,25	o,166
F2o-WF1	18o,2	oo,oo	1,53	o,4o2
F2o-WF3	643,6	1o9,o	6,o4	2,18
	P < o,o1;		P < o,o1;	
P1	633,4	173,2	5,26	1,38
P2	54o,7	81,39	4,53	o,454
P3	468,6	58,71	4,43	o,52o
P5	458,3	69,o8	4,86	o,98o
P1o	494,3	49,54	5,2o	o,938
P2o	71o,6	46,77	6,65	o,846
P2o-WF1	566,4	1o9,2	5,31	o,462
P2o-WF3	1o42,8	2oo,3	8,88	o,315
H1	221,4	29,36	1,19	o,135
H2	19o,5	71,92	1,3o	o,569
H3	149,3	21,55	1,1o	o,297
H5	82,4o	11,51	o,494	o,o64
H8	1o2,9	25,72	o,832	o,227
H8-WF1	527,8	18,17	2,85	o,141
H8-WF3	1o17,1	236,7	7,62	2,61
K	535,1	28o,6	4,12	2,4o
	P < o,o1;		P < o,o1;	

Abb.2c: Totale Aktivität der HK der Leber

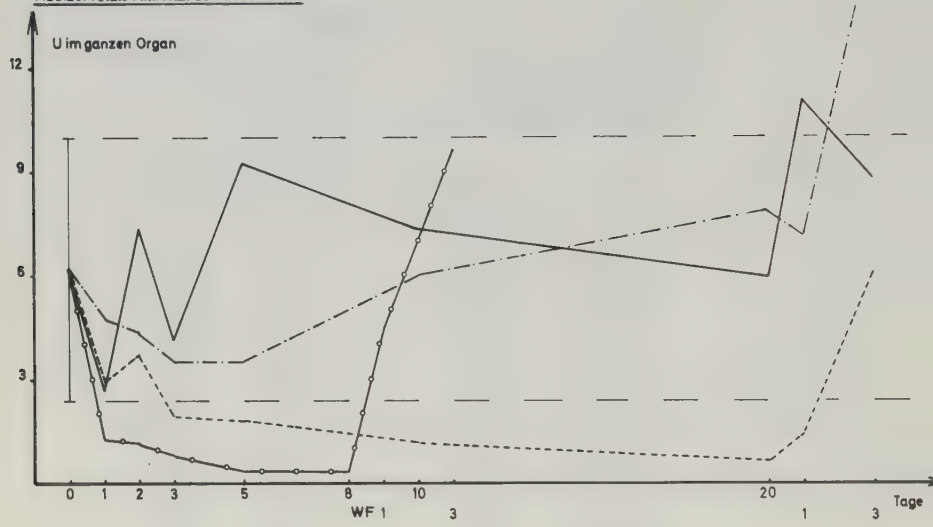
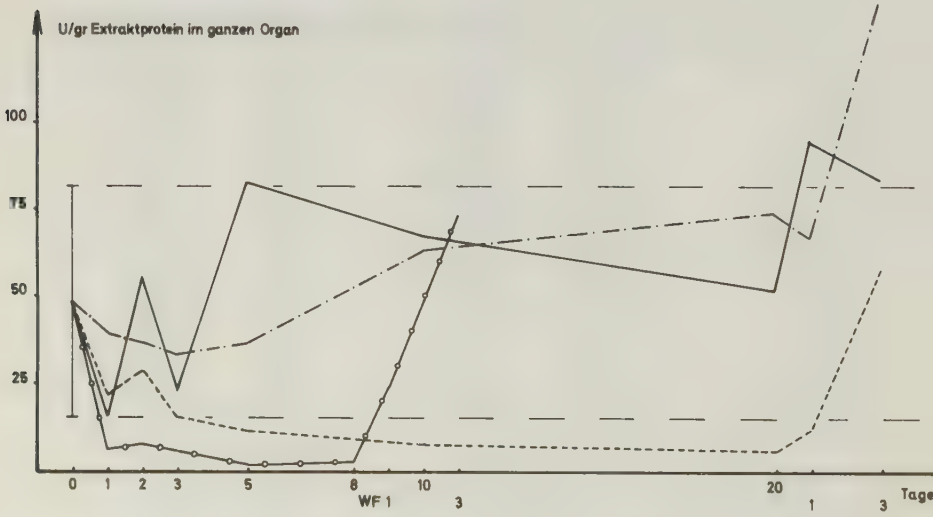


Abb.2d: Totale - proteinbezogene Aktivität der HK der Leber



Tab.2c

Totale EA der Hexokinase der Leber (U im ganzen Organ)

Tab.2d

Totale-proteinbezogene EA der Hexokinase der Leber (U/gr Protein x L)

Gruppe	M	St	M	St
KH1	2,69	1,o2	15,46	4,oo
KH2	7,37	1,86	55,59	14,32
KH3	4,16	1,45	22,94	8,45
KH5	9,22	1,78	82,31	15,16
KH1o	7,32	2,94	67,23	22,31
KH2o	5,94	1,31	51,65	11,55
KH2o-WF1	11,48	o,236	93,81	1,86
KH2o-WF3	8,76	o,794	82,98	5,85
F1	2,88	o,682	21,9o	4,56
F2	3,71	1,o8	28,4o	1o,44
F3	1,98	o,166	15,66	2,86
F5	1,82	o,626	11,56	4,61
F1o	1,19	o,277	7,97	2,8o
F2o	o,665	o,143	6,25	1,51
F2o-WF1	1,45	o,135	12,22	2,o8
F2o-WF3	6,12	1,oo	57,5o	2o,53
	P < o,o1;		P < o,o1;	
P1	4,78	1,58	39,5o	11,88
P2	4,34	1,18	36,36	7,9o
P3	3,5o	o,288	33,16	2,61
P5	3,48	o,265	36,88	4,19
P1o	6,o1	o,6oo	63,35	1o.69
P2o	7,86	o,742	73,79	12,44
P2o-WF1	7,13	2,52	66,46	16,69
P2o-WF3	15,66	2,96	133,5	4,32
H1	1,26	o,226	6,86	1,25
H2	1,14	o,5o3	8,o1	4,oo
H3	o,829	o,137	6,13	1,77
H5	o,348	o,o56	2,o9	o,335
H8	o,363	o,1o1	2,96	1,oo
H8-WF1	4,47	o,27o	24,2o	1,83
H8-WF3	9,63	3,89	72,96	36,98
K	6,21	3,88	48,44	32,9o
	P < o,o1;		P < o,o1;	

Abb. 2e: Spezifische Aktivität der HK der Leber x Körpergewicht / Lebergewicht

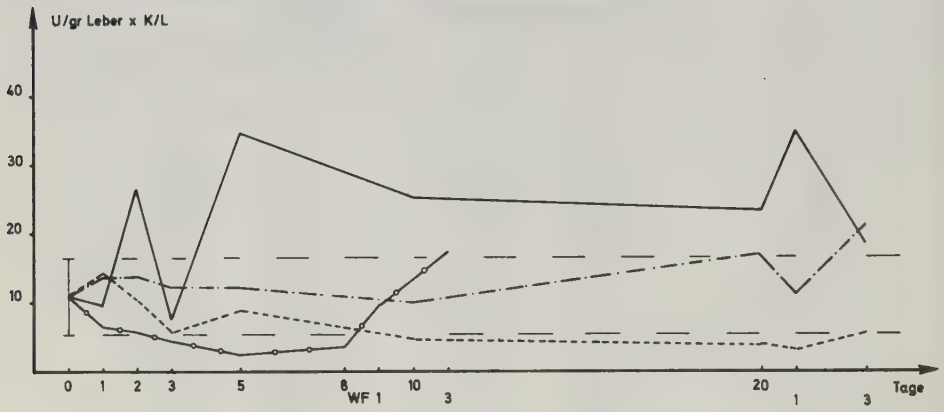
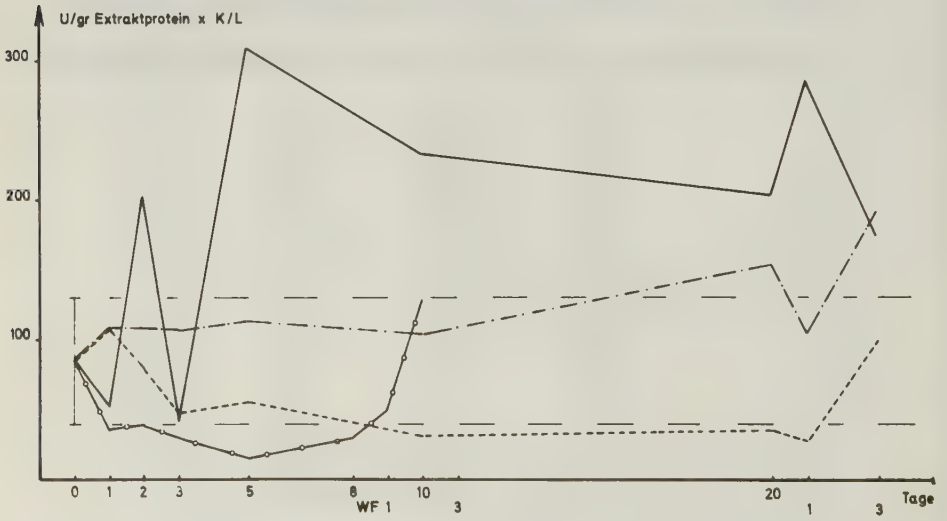


Abb. 2f: Spezifische - proteinbezogene Aktivität der HK der Leber x Körpergewicht / Lebergewicht



Gruppe	Tab.2e Spezifische EA der HK der Leber x K/L (U/gr Leber x K/L)		Tab.2f Spezifische-protein-bezogene EA der HK der Leber x K/L (U/gr Protein x K/L)	
	M	St	M	St
KH1	9,44	4,29	53,74	19,29
KH2	26,63	7,12	2o3,5	66,48
KH3	7,72	2,71	42,55	15,33
KH5	34,79	5,99	3o9,3	4o,67
KH1o	25,15	7,27	232,8	43,36
KH2o	23,29	3,99	2o2,8	38,48
KH2o-WF1	34,77	4,33	283,4	23,95
KH2o-WF3	18,29	1,23	173,3	8,21
F1	14,38	3,39	1o8,5	18,28
F2	1o,48	2,33	79,83	22,68
F3	6,o3	o,661	47,2o	5,oo
F5	8,95	1,66	56,49	13,61
F1o	4,83	o,481	31,8o	7,o5
F2o	3,86	1,o2	36,14	9,oo
F2o-WF1	3,1o	o,684	27,23	12,76
F2o-WF3	1o,47	1,82	98,37	36,o3
	P < o,o1;		P < o,o1;	
P1	13,85	3,75	116,o	32,97
P2	13,8o	2,11	115,2	3,94
P3	12,oo	1,7o	113,6	15,21
P5	11,91	2,24	126,7	29,77
P1o	9,91	1,6o	1o5,o	26,7o
P2o	16,52	1,34	154,6	2o,61
P2o-WF1	11,29	1,75	1o6,2	5,23
P2o-WF3	21,12	3,64	18o,3	2,78
H1	6,44	o,666	34,79	3,o3
H2	5,72	1,99	39,22	15,87
H3	4,o5	o,526	29,9o	8,o4
H5	2,62	o,298	15,79	2,3o
H8	2,6o	1,61	28,93	13,o9
H8-WF1	9,59	o,o79	51,85	1,22
H8-WF3	17,47	1,71	13o,o	27,46
K	11,o2	5,45	84,55	46,33
	P < o,o1;		P < o,o1;	

Abb.3a: Spezifische Aktivität der GPT der Leber

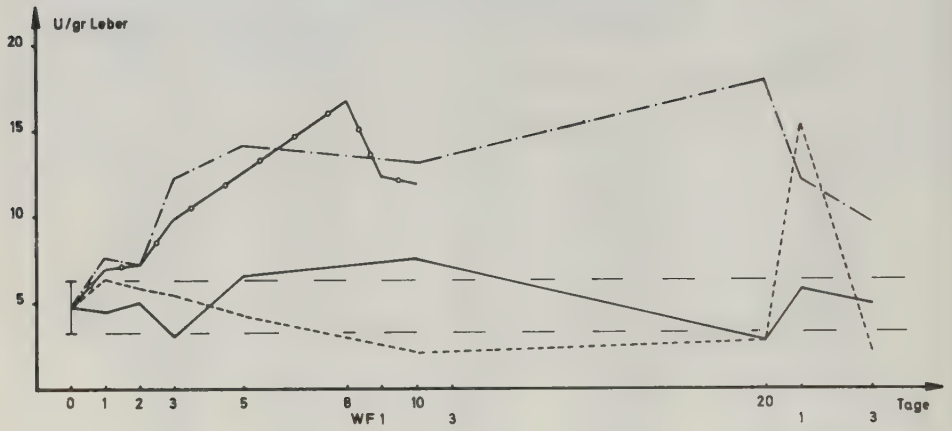
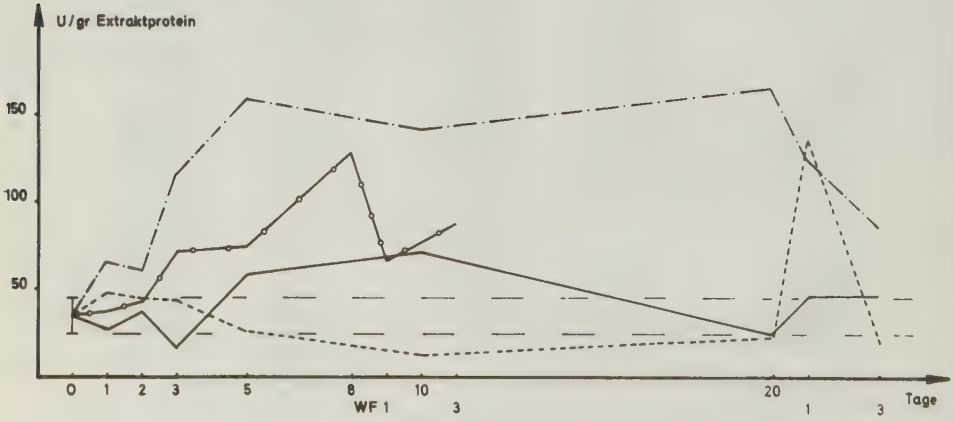


Abb.3b: Spezifische-proteinbezogene Aktivität der GPT der Leber



Gruppe	Tab.3a Spezifische EA der GPT der Leber (U/gr Frischgewicht) M	St	Tab.3b Spezifische-protein-bezogene EA der GPT der Leber (U/gr Extraktprotein) M	St
KH1	4,57	1,o2	27,8o	8,96
KH2	5,o3	1,37	37,47	7,79
KH3	3,o4	1,24	16,73	6,83
KH5	6,63	2,16	58,91	18,22
KH1o	7,66	2,95	71,99	27,o8
KH2o	2,82	1,22	24,67	11,21
KH2o-WF1	5,7o	o,777	46,69	8,23
KH2o-WF3	4,92	1,87	46,51	16,82
F1	6,45	2,36	48,o9	12,48
F2	5,91	1,41	45,1o	15,o3
F3	5,56	1,63	44,36	17,13
F5	4,39	1,94	26,72	1o,o4
F1o	2,15	o,892	13,77	4,52
F2o	2,82	3,83	23,28	28,37
F2o-WF1	15,47	3,21	135,4	61,96
F2o-WF3	2,12	o,459	19,19	o,351
	P < o,o1;		P < o,o1;	
P1	7,6o	1,83	64,9o	23,26
P2	7,17	1,91	59,95	14,15
P3	12,23	2,76	116,7	3o,16
P5	14,99	3,81	159,4	46,93
P1o	13,45	1,88	141,2	23,29
P2o	17,75	2,81	164,2	14,43
P2o-WF1	12,97	1,59	122,3	1,95
P2o-WF3	9,6o	2,82	85,oo	37,53
H1	6,98	2,3o	37,55	11,26
H2	6,32	o,693	42,23	3,94
H3	9,84	o,861	71,55	11,95
H5	12,49	2,2o	74,48	9,7o
H8	16,o7	2,52	128,8	18,78
H8-WF1	12,3o	1,27	66,44	5,86
H8-WF3	11,95	o,494	88,65	13,78
K	4,8o	1,55	35,39	1o,71
	P < o,o1;		P < o,o1;	

Abb.3c: Totale Aktivität der GPT der Leber

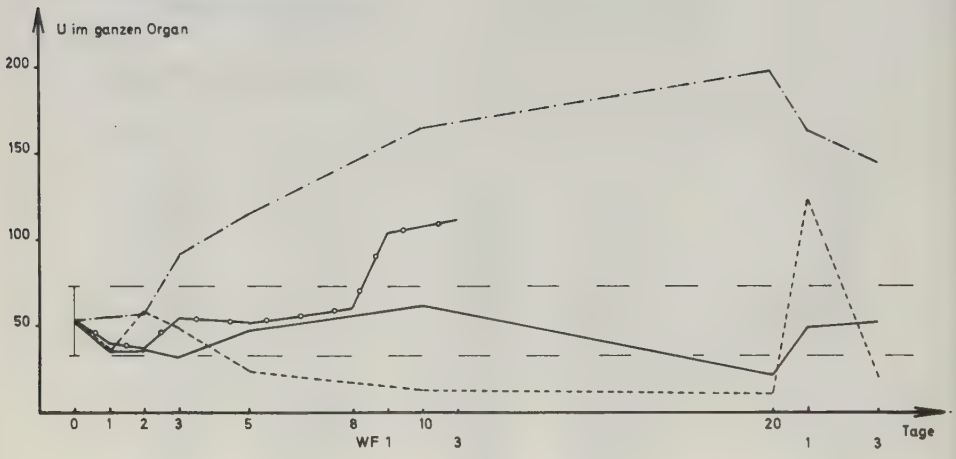
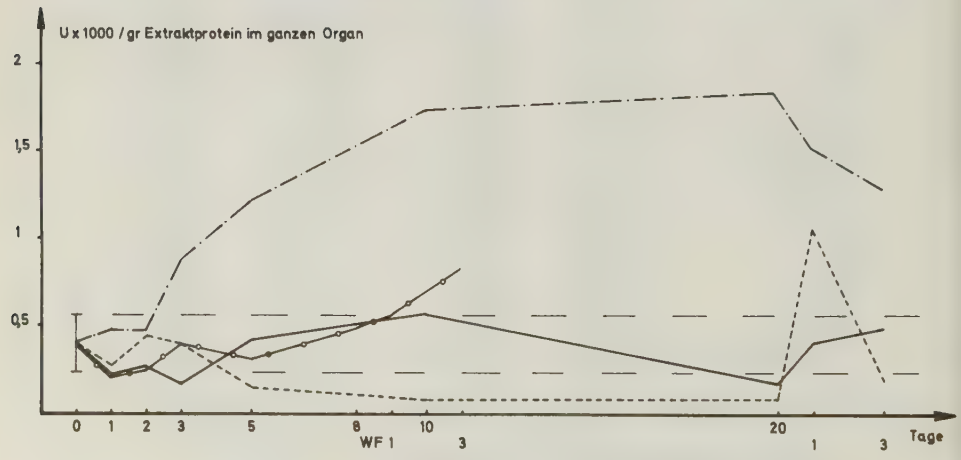


Abb.3d: Totale - proteinbezogene Aktivität der GPT der Leber



Gruppe	Tab.3c Totale EA der GPT der Leber (U im ganzen Organ) M	St	Tab.3d Totale-proteinbezogene EA der GPT der Leber (U/gr Protein x L) M	St
KH1	36,66	9,42	224,8	86,15
KH2	36,25	14,34	267,9	84,96
KH3	32,42	12,06	178,1	67,31
KH5	47,51	14,95	422,5	124,6
KH1o	62,22	24,63	577,9	187,2
KH2o	2o,86	7,88	182,4	72,52
KH2o-WF1	49,81	1o,5o	4o8,7	1o2,2
KH2o-WF3	52,8o	16,75	499,o	148,7
F1	36,24	12,24	27o,7	62,23
F2	58,45	13,36	447,o	146,5
F3	49,58	14,56	397,9	16o,7
F5	24,54	9,12	15o,o	44,72
F1o	13,42	4,18	86,61	23,75
F2o	11,61	12,55	96,92	9o,86
F2o-WF1	123,5	14,31	1o68,8	397,7
F2o-WF3	2o,25	4,47	182,8	4,24
	P < o,o1;		P < o,o1;	
P1	55,5o	6,11	468,5	98,13
P2	56,99	16,44	475,4	113,4
P3	91,56	2o,98	875,o	234,3
P5	114,1	25,25	12o7,o	282,3
P1o	164,9	31,53	1732,1	361,1
P2o	196,4	34,12	1823,2	25o,9
P2o-WF1	162,5	46,45	1519,2	276,o
P2o-WF3	144,3	42,94	1277,9	567,8
H1	39,83	12,67	214,8	64,37
H2	37,33	4,19	251,3	42,o8
H3	54,36	3,14	396,6	69,27
H5	52,49	7,65	313,5	34,o9
H8	6o,o8	22,84	487,8	21o,o
H8-WF1	1o4,o	8,o6	562,3	34,98
H8-WF3	111,3	24,54	834,1	275,9
K	53,67	19,95	4o2,1	159,1
	P < o,o1;		P < o,o1;	

Abb.3e: Spezifische Aktivität der GPT der Leber x Körpergewicht / Lebergewicht

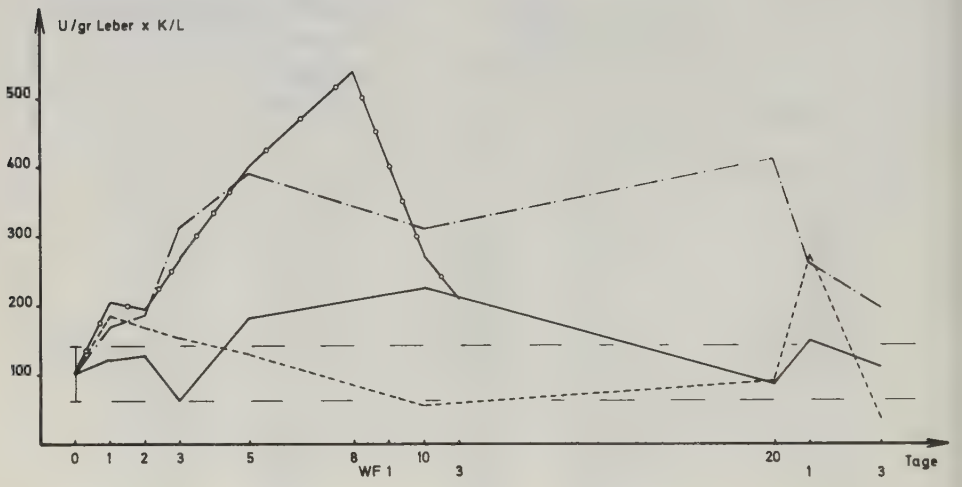
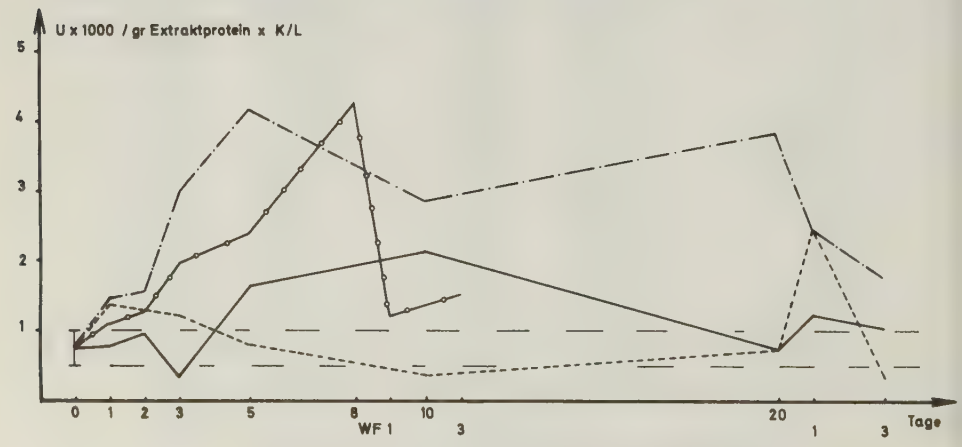


Abb.3f: Spezifische-proteinbezogene Aktivität der GPT der Leber x Körpergewicht / Lebergewicht



Gruppe	Tab.3e Spezifische EA der GPT der Leber x K/L (U/gr Leber x K/L)		Tab.3f Spezifische-protein-bezogene EA der GPT der Leber x K/L (U/gr Protein x K/L)	
	M	St	M	St
KH1	122,5	25,12	74o,4	2o1,9
KH2	127,2	35,65	955,o	25o,2
KH3	61,o1	25,48	335,5	14o,4
KH5	184,5	69,48	1636,6	579,5
KH1o	225,3	86,68	2133,3	875,4
KH2o	84,41	38,o3	739,7	349,7
KH2o-WF1	149,o	16,o5	122o,o	18o,3
KH2o-WF3	1o9,9	32,45	1o39,5	286,7
F1	185,o	78,14	1374,5	435,5
F2	167,7	37,87	1279,5	412,6
F3	152,o	46,98	12o5,4	449,3
F5	131,5	63,1o	8oo,7	338,8
F1o	57,39	24,97	365,3	134,9
F2o	9o,97	136,4	745,o	1o16,7
F2o-WF1	272,8	114,2	2452,6	1582,5
F2o-WF3	34,55	7,3o	312,3	4,18
	P < o,o1;		P < o,o1;	
P1	17o,1	57,36	1464,7	668,3
P2	184,7	57,9o	1538,5	424,6
P3	313,o	71,93	2987,8	774,9
P5	389,2	1o3,5	4144,3	1273,o
P1o	268,2	35,66	2828,3	538,5
P2o	41o,9	49,93	38o7,3	178,6
P2o-WF1	259,o	22,o1	2447,1	53,45
P2o-WF3	195,4	61,33	1733,2	796,5
H1	2o4,1	7o,o4	1o99,4	346,8
H2	193,o	32,o7	1287,3	17o,3
H3	267,7	26,oo	1946,3	337,8
H5	4o1,3	91,88	2392,4	429,4
H8	536,8	12o,2	4267,1	532,7
H8-WF1	223,9	28,98	12o9,3	138,1
H8-WF3	2o8,o	19,8o	1531,3	29,55
K	1o2,2	39,9o	747,7	258,7
	P < o,o1;		P < o,o1;	

Abb.4a: Spezifische Aktivität der PK der Leber

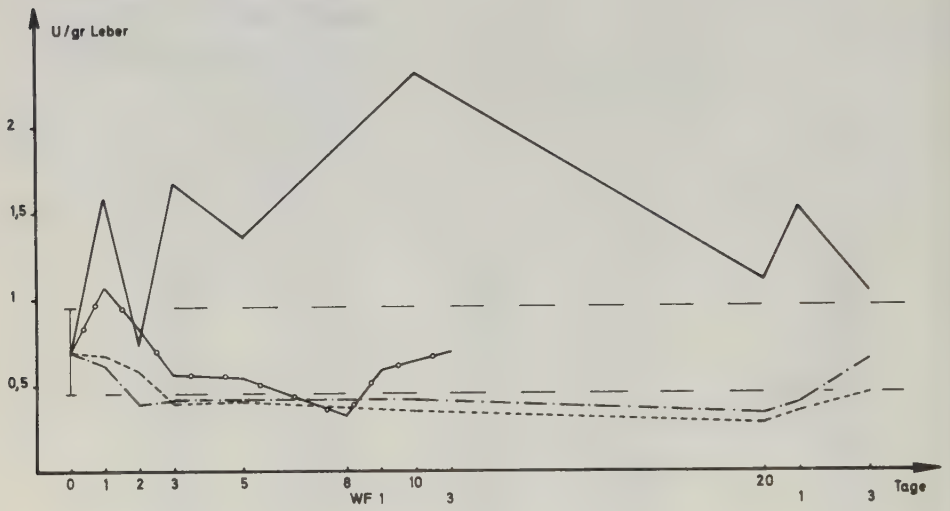
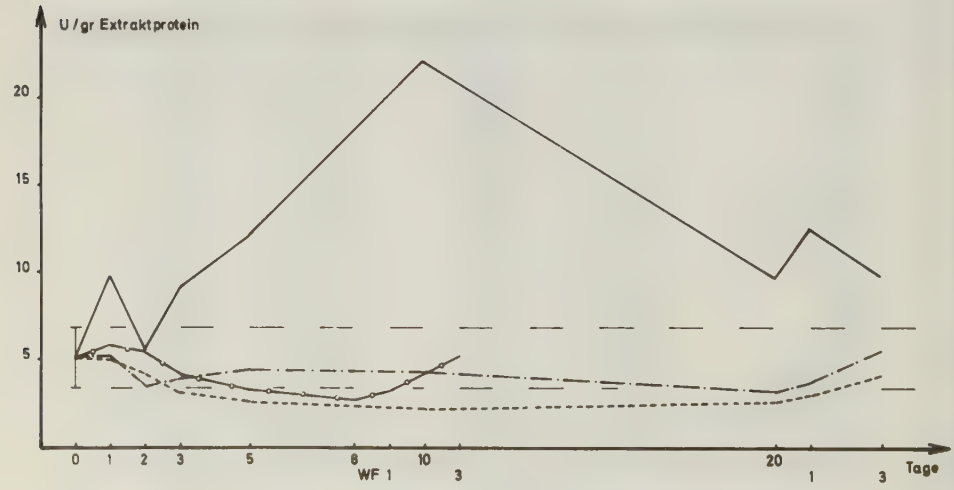


Abb.4b: Spezifische - proteinbezogene Aktivität der PK der Leber



Gruppe	Tab.4a Spezifische EA der Pyruvat-Kinase der Leber (mU/gr Frischgewicht) M	St	Tab.4b Spezifische-protein-bezogene EA der PK der Leber (U/gr Extraktprotein) M	St
KH1	1595,4	459,1	9,82	3,96
KH2	728,7	331,1	5,57	2,92
KH3	1674,4	196,8	9,16	o,7o6
KH5	1359,2	329,7	12,11	2,76
KH1o	23o4,4	378,9	22,o6	4,94
KH2o	11o3,1	3o6,6	9,62	2,87
KH2o-WF1	1526,5	7o,oo	12,46	o,o68
KH2o-WF3	1o34,2	2o8,9	9,78	1,78
F1	669,4	146,o	5,o6	o,774
F2	571,3	146,1	4,26	o,947
F3	394,o	69,65	3,o6	o,426
F5	413,7	44,o5	2,61	o,491
F1o	354,6	88,1o	2,29	o,496
F2o	275,8	44,o5	2,63	o,726
F2o-WF1	344,7	69,65	3,o1	1,36
F2o-WF3	443,2	69,65	4,15	1,45
	P < o,o1;		P < o,o1;	
P1	61o,7	161,8	5,21	1,98
P2	394,o	155,7	3,5o	1,89
P3	413,7	128,4	3,89	1,o9
P5	413,7	82,41	4,35	o,853
P1o	413,7	128,4	4,29	1,15
P2o	334,9	88,1o	3,13	o,9o3
P2o-WF1	394,o	oo,oo	3,73	o,399
P2o-WF3	64o,2	69,65	5,49	o,267
H1	1o75,4	22o,6	5,78	o,966
H2	8o3,7	114,3	5,37	o,722
H3	563,4	1o1,9	4,18	1,36
H5	547,6	87,43	3,31	o,756
H8	334,9	53,95	2,71	o,579
H8-WF1	59o,5	138,5	3,19	o,798
H8-WF3	689,5	139,3	5,16	1,61
K	69o,3	256,6	5,o7	1,76
	P < o,o1;		P < o,o1;	

Abb. 4c: Totale Aktivität der PK der Leber

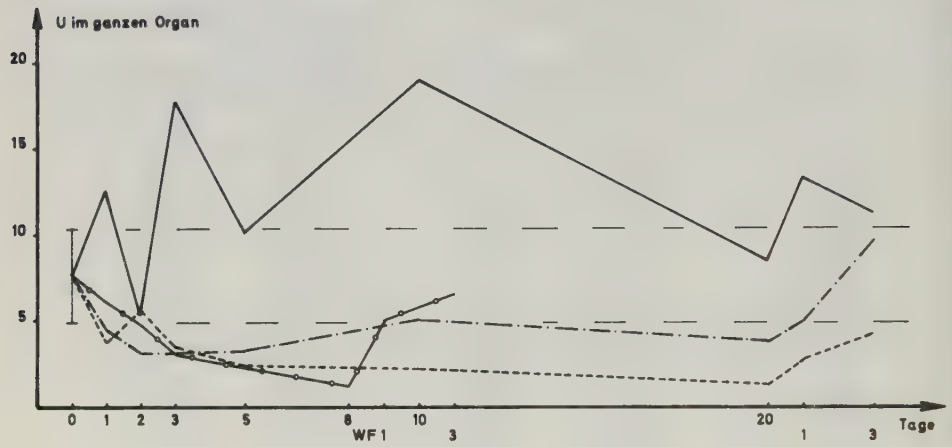
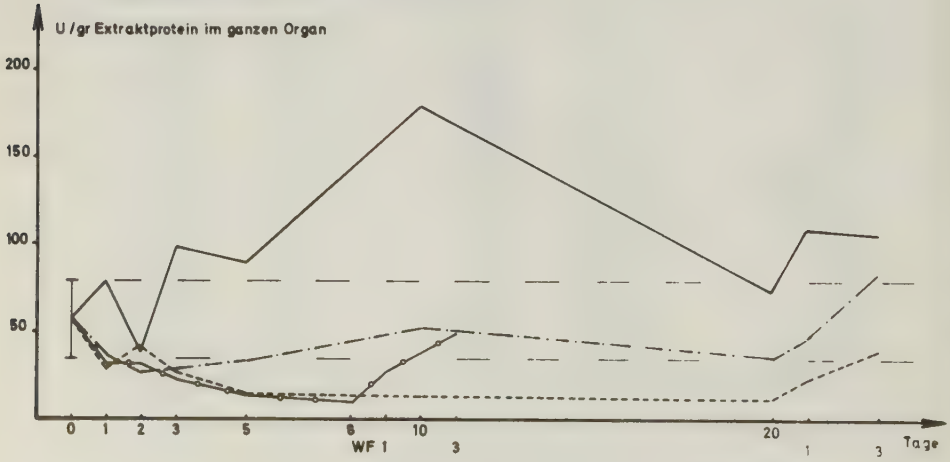


Abb. 4d: Totale - proteinbezogene Aktivität der PK der Leber



Gruppe	Tab.4c Totale EA der PK der Leber (U im ganzen Organ) M	St	Tab.4d Totale-proteinbezogene EA der PK der Leber (U/gr Protein x L) M	St
KH1	12,83	4,16	79,64	36,91
KH2	5,o6	2,14	38,36	17,33
KH3	18,o5	2,85	98,78	11,91
KH5	1o,oo	3,13	89,28	27,9o
KH1o	18,91	3,27	179,4	3o,o5
KH2o	8,36	2,62	72,92	23,36
KH2o-WF1	13,25	o,393	1o8,3	7,58
KH2o-WF3	11,15	1,51	1o5,6	12,22
F1	3,79	o,851	28,78	5,48
F2	5,68	1,44	42,6o	1o,56
F3	3,53	o,7o4	27,61	5,43
F5	2,4o	o,411	15,22	3,89
F1o	2,23	o,411	14,54	2,88
F2o	1,35	o,238	12,98	4,16
F2o-WF1	2,75	o,3o2	23,8o	8,72
F2o-WF3	4,22	o,642	39,55	13,66
	P < o,o1;		P < o,o1;	
P1	4,47	o,758	37,74	9,24
P2	3,o8	1,16	27,38	14,31
P3	3,o7	o,828	28,9o	6,71
P5	3,19	o,775	33,53	7,21
P1o	5,o1	1,43	52,12	13,39
P2o	3,75	1,16	35,26	12,31
P2o-WF1	4,88	o,811	45,96	2,74
P2o-WF3	9,61	1,o1	82,53	4,28
H1	6,1o	1,o3	32,9o	4,65
H2	4,81	1,o6	32,4o	7,9o
H3	3,12	o,6o2	23,25	7,96
H5	2,32	o,453	14,o7	3,67
H8	1,2o	o,331	9,84	3,o6
H8-WF1	5,o1	1,3o	27,18	7,47
H8-WF3	6,51	2,44	49,24	23,6o
K	7,66	2,76	57,26	22,18
	P < o,o1;		P < o,o1;	

Abb.4e: Spezifische Aktivität der PK der Leber x Körpergewicht / Lebergewicht

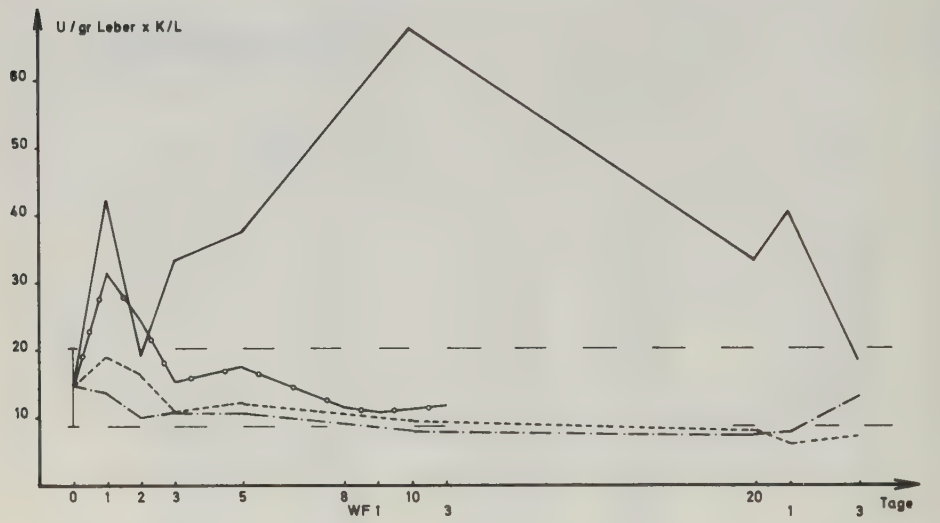
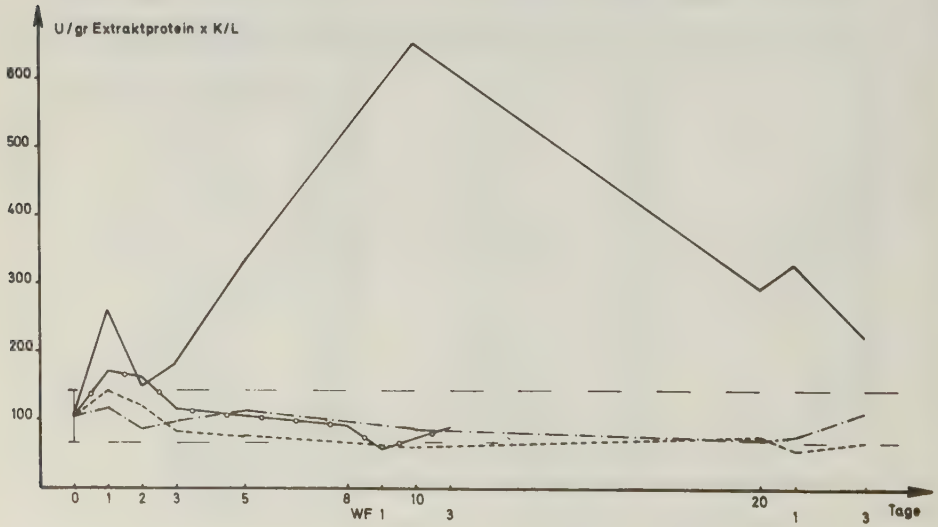


Abb.4f: Spezifische - proteinbezogene Akivität der PK der Leber x Körpergewicht / Lebergewicht



Tab.4e

Spezifische EA der PK der Leber x K/L (U/gr Leber x K/L)

Tab.4f

Spezifische-protein-bezogene EA der PK der Leber x K/L (U/gr Protein x K/L)

Gruppe	M	St	M	St
KH1	42,68	11,23	26o,9	92,51
KH2	19,16	1o,85	148,2	97,36
KH3	33,28	3,o5	182,6	14,91
KH5	37,23	9,7o	331,o	76,52
KH1o	67,59	12,44	65o,7	177,6
KH2o	33,12	1o,77	289,3	1oo,9
KH2o-WF1	4o,oo	2,98	326,3	11,21
KH2o-WF3	23,28	2,62	22o,4	2o,43
F1	18,98	4,81	143,o	22,98
F2	16,32	4,83	121,5	29,38
F3	1o,74	2,o8	83,12	9,41
F5	12,18	1,88	76,82	16,59
F1o	9,39	2,78	6o,36	14,71
F2o	8,o5	2,46	76,72	26,42
F2o-WF1	6,o7	2,5o	54,56	34,94
F2o-WF3	7,21	1,16	67,66	23,99
	P < o,o1;		P < o,o1;	
P1	13,61	4,77	117,3	55,91
P2	1o,o2	3,71	88,73	44,94
P3	1o,57	3,25	99,42	27,72
P5	1o,65	1,91	112,4	2o,76
P1o	8,22	2,45	85,66	23,7o
P2o	7,71	1,82	72,33	19,76
P2o-WF1	7,88	o,298	74,97	1o,81
P2o-WF3	12,98	1,15	111,5	7,67
H1	31,44	6,84	169,3	31,57
H2	24,32	2,54	162,4	11,58
H3	15,36	3,21	114,o	4o,47
H5	17,47	2,63	1o5,7	21,16
H8	11,42	3,51	92,35	33,o9
H8-WF1	1o,7o	2,23	57,95	12,99
H8-WF3	11,87	o,79o	88,19	15,9o
K	14,46	5,83	1o5,5	37,o7
	P < o,o1;		P < o,o1;	

Abb.5a: Spezifische Aktivität der ICDH der Leber

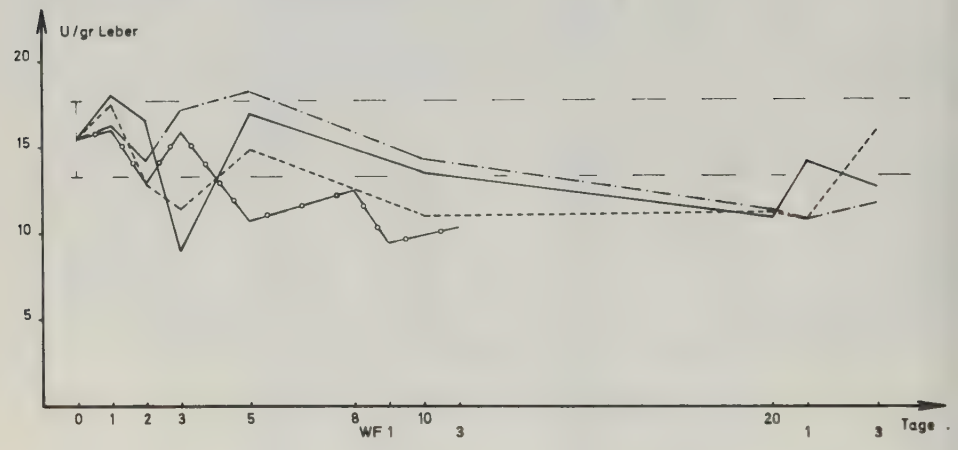
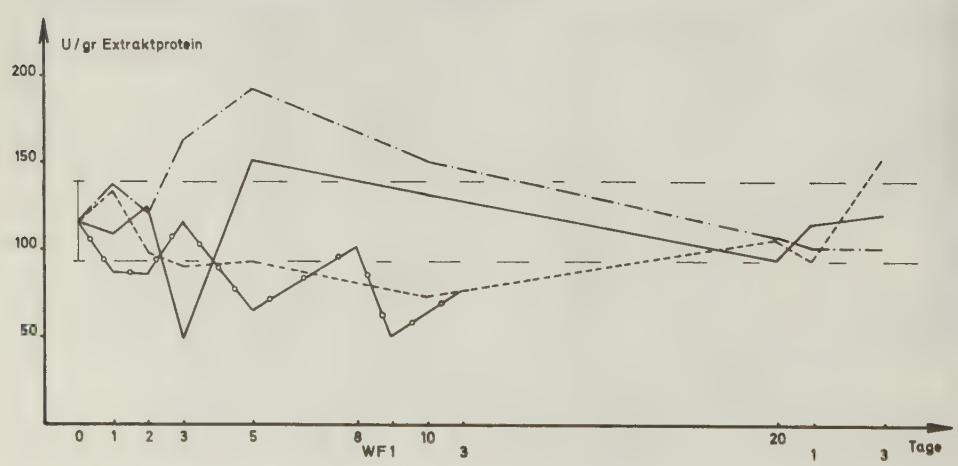


Abb.5b: Spezifische-proteinbezogene Aktivität der ICDH der Leber



Gruppe	Tab.5a Spezifische EA der ICDH der Leber (U/gr Frischgewicht) M	St	Tab.5b Spezifische-protein-bezogene EA der ICDH der Leber (U/gr Extraktprotein) M	St
KH1	18,04	1,68	109,0	23,07
KH2	16,54	1,94	125,1	19,23
KH3	8,83	1,83	48,38	9,54
KH5	16,92	2,20	151,0	18,93
KH10	13,72	2,05	132,0	31,31
KH20	10,90	1,07	94,97	12,15
KH20-WF1	14,10	0,00	115,2	4,65
KH20-WF3	12,69	0,664	120,3	8,72
F1	17,48	1,83	133,0	6,82
F2	12,97	2,03	97,95	18,91
F3	11,46	1,80	89,91	15,67
F5	14,85	2,03	92,93	12,95
F10	11,09	1,22	73,20	18,20
F20	11,28	1,75	106,5	24,80
F20-WF1	10,81	1,99	94,35	41,12
F20-WF3	15,98	3,98	151,1	66,70
	P < 0,01;		P < 0,01;	
P1	16,35	1,07	137,2	16,96
P2	14,28	1,54	120,9	18,27
P3	17,10	1,68	162,0	13,67
P5	18,23	1,42	192,0	12,79
P10	14,28	1,22	150,8	26,53
P20	11,28	1,32	106,2	22,20
P20-WF1	10,81	1,99	101,5	7,97
P20-WF3	11,75	0,664	101,2	10,22
H1	16,16	2,14	87,98	16,26
H2	12,97	1,22	86,96	10,67
H3	15,98	0,940	116,6	21,38
H5	10,71	1,42	65,18	14,39
H8	12,59	0,514	102,3	17,49
H8-WF1	9,40	1,32	50,87	7,96
H8-WF3	10,34	1,32	77,09	18,59
K	15,57	2,26	116,6	23,29
	P < 0,01;		P < 0,01;	

Abb.5c: Totale Aktivität der ICDH der Leber

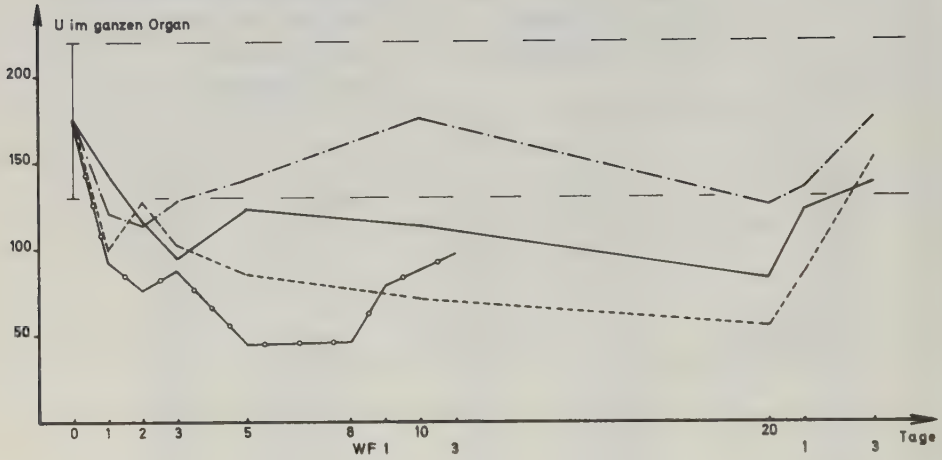
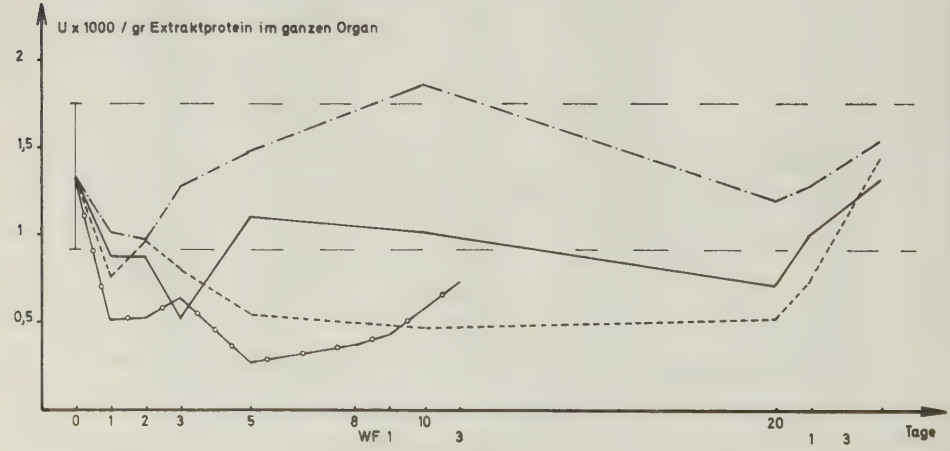


Abb.5d: Totale - proteinbezogene Aktivität der ICDH der Leber



Gruppe	Tab.5c Totale EA der ICDH der Leber (U im ganzen Organ) M	St	Tab.5d Totale-proteinbezogene EA der ICDH der Leber (U/gr Protein x L) M	St
KH1	143,9	16,73	876,8	234,9
KH2	116,9	2o,35	878,1	132,4
KH3	94,51	17,21	517,2	81,41
KH5	123,2	24,12	11o2,1	229,o
KH1o	113,8	25,39	1o86,3	272,5
KH2o	82,27	11,29	715,9	1o5,7
KH2o-WF1	122,6	9,25	1oo3,2	116,o
KH2o-WF3	138,o	16,48	131o,5	182,6
F1	99,1o	12,13	755,6	84,89
F2	128,6	17,76	974,2	191,1
F3	1o2,2	13,55	8o6,5	158,3
F5	85,93	14,19	54o,7	112,5
F1o	7o,91	1o,86	471,9	145,5
F2o	55,19	8,16	522,9	119,1
F2o-WF1	86,39	7,95	745,1	26o,6
F2o-WF3	152,1	37,24	1438,7	622,4
	P < o,o1;		P < o,o1;	
P1	121,9	15,13	1o13,7	71,84
P2	114,6	26,92	966,7	213,o
P3	128,9	18,71	1221,2	167,6
P5	141,o	22,19	1478,4	166,2
P1o	175,2	3o,31	1848,9	418,2
P2o	125,5	22,4o	1185,7	315,5
P2o-WF1	136,1	46,99	1268,o	3o8,o
P2o-WF3	176,5	9,43	1521,1	158,3
H1	93,34	21,41	5o9,1	138,2
H2	76,86	1o,49	519,1	1o8,7
H3	88,65	8,75	649,3	142,8
H5	45,o8	4,92	274,7	61,16
H8	46,16	13,99	378,9	146,3
H8-WF1	79,79	13,34	431,9	78,73
H8-WF3	97,o5	29,6o	73o,8	3o1,2
K	175,8	44,93	1334,9	427,5
	P < o,o1;		P < o,o1;	

Abb.5e: Spezifische Aktivität der ICDH der Leber x Körpergewicht / Lebergewicht

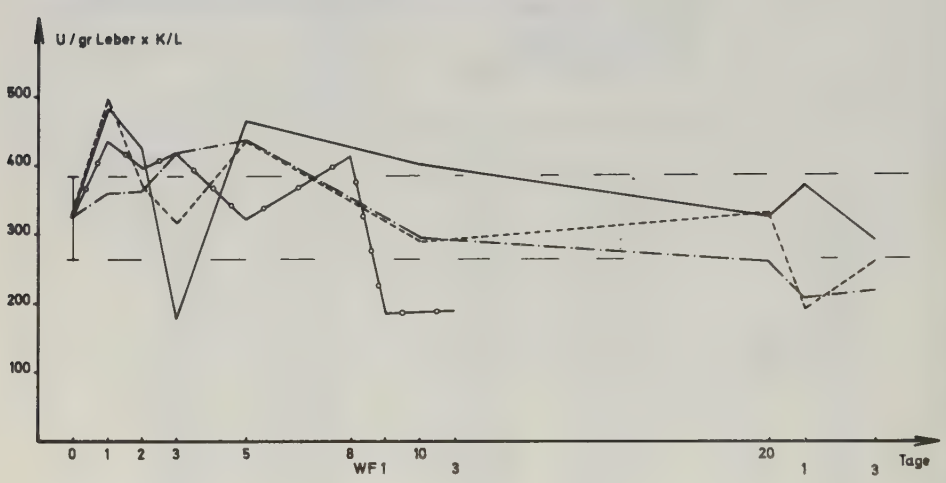
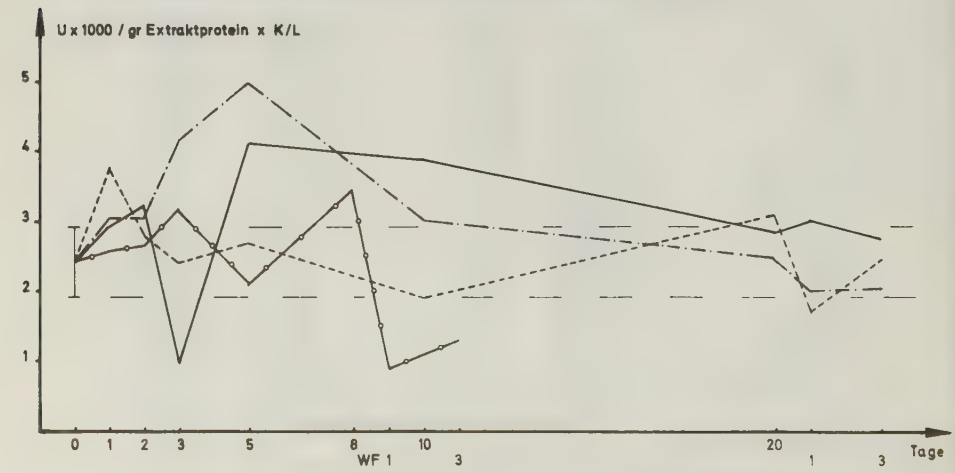


Abb.5f: Spezifische-proteinbezogene Aktivität der ICDH der Leber x Körpergewicht / Lebergewicht



Tab.5e

Spezifische EA der ICDH der Leber x K/L (U/gr Leber x K/L)

Tab.5f

Spezifische-protein-bezogene EA der ICDH der Leber x K/L (U/gr Protein x K/L)

Gruppe	M	St	M	St
KH1	486,2	49,17	2919,6	496,3
KH2	424,9	1o6,2	3237,5	975,o
KH3	176,7	42,o5	969,9	236,2
KH5	464,o	72,14	4133,o	533,4
KH1o	4oo,7	55,79	3876,6	1o16,2
KH2o	325,5	48,o9	2839,5	5o4,6
KH2o-WF1	369,3	1o,67	3o15,5	34,71
KH2o-WF3	288,9	41,15	2743,7	445,3
F1	495,2	68,36	3755,2	139,8
F2	37o,6	73,73	2794,8	589,1
F3	313,5	63,96	2442,5	418,4
F5	436,2	67,31	2726,8	416,2
F1o	29o,8	33,29	19o8,6	4o1,1
F2o	329,8	1o7,9	3114,7	1o98,5
F2o-WF1	19o,o	75,42	17o4,3	1o67,1
F2o-WF3	26o,1	66,15	2462,1	1o87,1
	P < o,o1;		P < o,o1;	
P1	361,1	47,57	3o51,6	644,6
P2	364,3	36,71	3o69,2	321,8
P3	437,7	48,17	4144,5	392,3
P5	471,9	42,2o	4977,6	489,1
P1o	285,1	27,82	3o23,9	649,6
P2o	26o,8	15,39	2457,5	444,9
P2o-WF1	215,6	31,72	2o29,6	82,67
P2o-WF3	238,3	8,7o	2o57,1	248,8
H1	471,8	65,45	2572,2	522,7
H2	395,o	5o,74	2641,7	311,4
H3	435,4	43,11	3177,5	658,o
H5	344,4	66,91	2o97,4	57o,5
H8	426,8	98,46	3445,1	867,o
H8-WF1	17o,5	19,7o	922,9	12o,6
H8-WF3	178,9	1,4o	1323,7	141,o
K	326,7	62,4o	2431,6	5o1,6
	P < o,o1;		P < o,o1;	

Abb. 6a: Spezifische Aktivität der AP der Leber

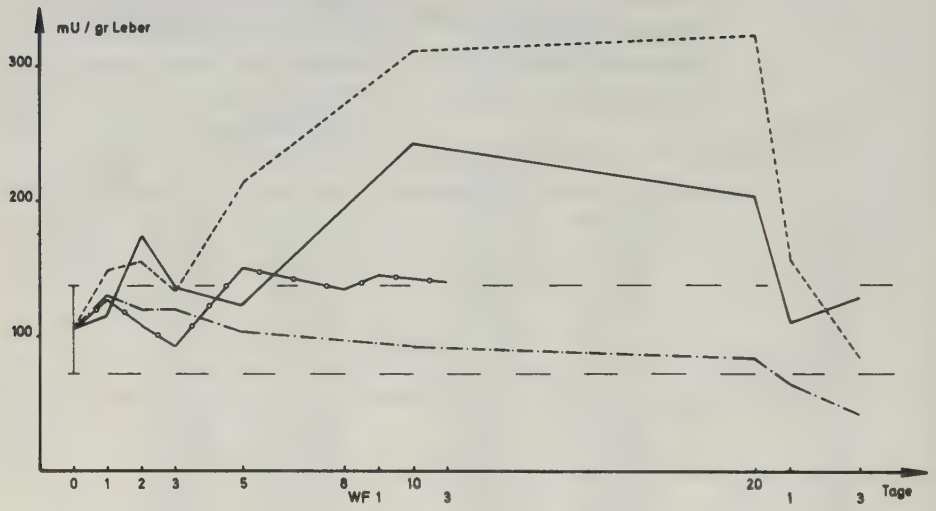
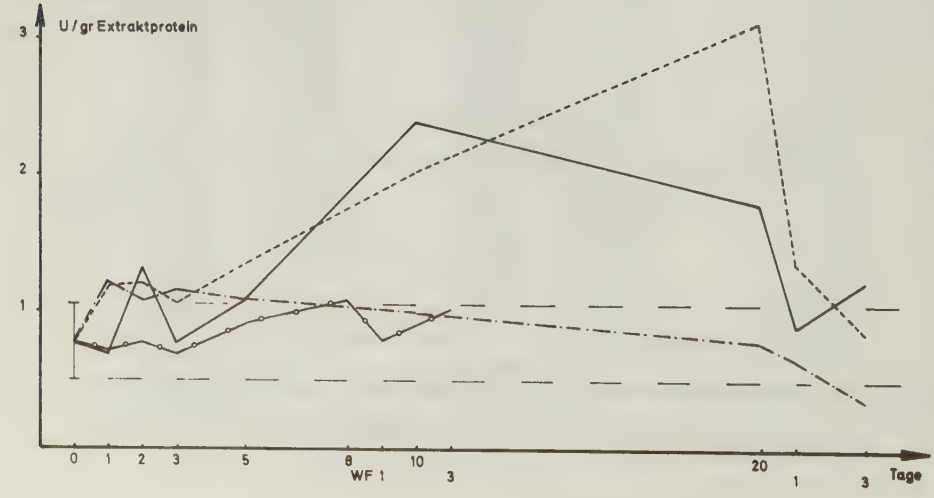


Abb. 6b: Spezifische - proteinbezogene Aktivität der AP der Leber



Gruppe	Tab.6a Spezifische EA der alk.Phosphatase der Leber (mU/gr Frischgewicht) M	St	Tab.6b Spezifische-protein-bezogene EA der AP der Leber (mU/gr Extraktprotein) M	St
KH1	115,2	28,51	691,8	19o,7
KH2	174,4	3o,99	1332,o	35o,1
KH3	137,6	34,o7	756,2	183,1
KH5	122,4	1o,71	1o92,9	84,35
KH1o	243,6	38,14	2381,4	726,7
KH2o	2o3,2	67,o1	1765,6	61o,6
KH2o-WF1	11o,o	14,14	896,3	79,22
KH2o-WF3	129,o	43,84	1227,2	44o,2
F1	149,2	3o,87	1163,3	351,o
F2	156,o	32,o9	1187,6	354,9
F3	132,8	47,27	1o51,1	398,9
F5	213,6	22,24	133o,6	18,53
F1o	31o,8	44,28	2o1o,5	247,7
F2o	321,6	87,95	31oo,8	1115,8
F2o-WF1	157,3	41,o1	1383,8	699,9
F2o-WF3	85,oo	32,52	814,4	455,9
	P < o,o1;		P < o,o1;	
P1	136,8	52,o5	1177,4	551,4
P2	122,o	28,14	1o62,2	398,5
P3	12o,4	19,46	1144,7	211,1
P5	1o3,6	17,51	1o97,4	219,o
P1o	93,6o	11,17	986,o	185,7
P2o	84,oo	28,39	779,o	257,5
P2o-WF1	66,oo	19,79	636,2	254,6
P2o-WF3	43,oo	4,24	369,2	21,75
H1	131,6	33,89	711,8	182,4
H2	114,8	22,47	781,2	226,o
H3	93,2o	2o,42	674,7	149,4
H5	151,6	48,73	894,8	258,5
H8	136,8	42,18	1o98,9	348,3
H8-WF1	146,o	2,82	789,4	27,35
H8-WF3	141,o	52,32	1o21,4	267,9
K	1o6,1	4o,51	782,8	28o,5
	P < o,o1;		P < o,o1;	

Abb. 6c: Totale Aktivität der AP der Leber

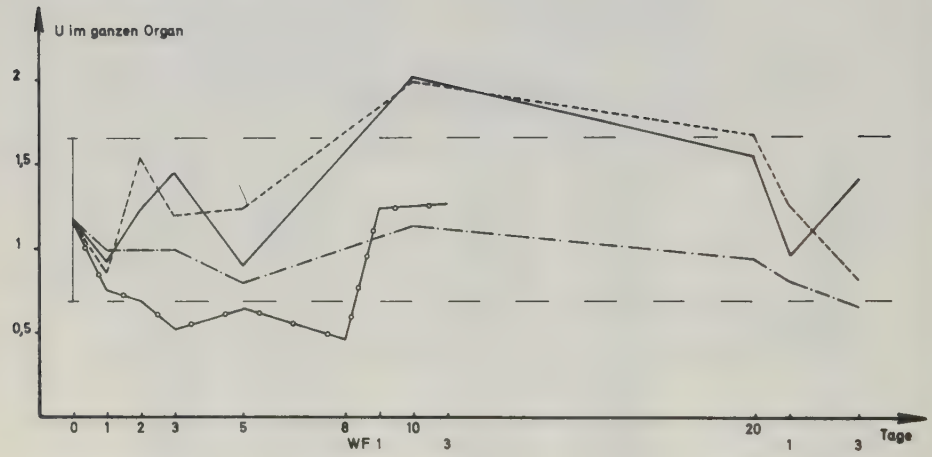
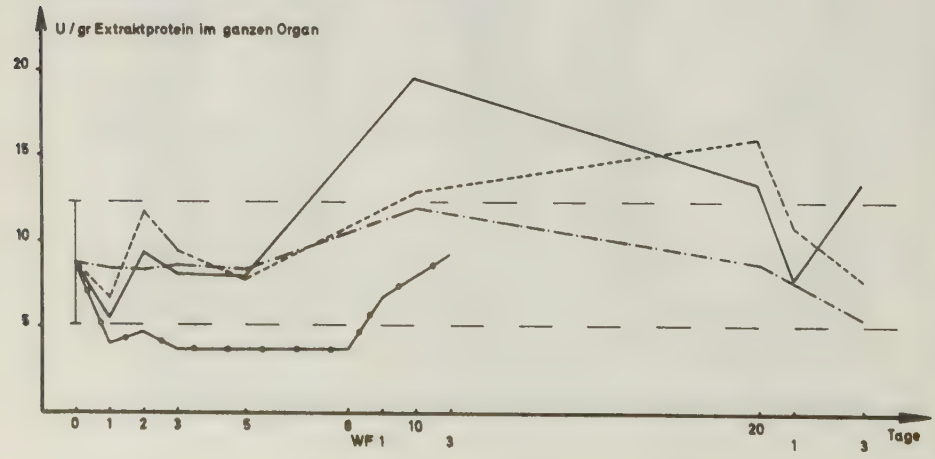


Abb. 6d: Totale-proteinbezogene Aktivität der AP der Leber



Gruppe	Tab.6c Totale EA der alk.Phosphatase der Leber (mU im ganzen Organ)		Tab.6d Totale-proteinbezogene EA der AP der Leber (U/gr Leber x L)	
	M	St	M	St
KH1	911,9	196,o	5,51	1,57
KH2	1235,9	272,3	9,36	2,38
KH3	1455,9	24o,8	8,oo	1,32
KH5	878,5	115,1	7,93	1,13
KH1o	2oo3,3	369,1	19,43	5,68
KH2o	1533,2	5o5,7	13,31	4,45
KH2o-WF1	951,8	5o,78	7,76	o,1oo
KH2o-WF3	1417,1	57o,3	13,48	5,76
F1	849,3	21o,2	6,63	2,25
F2	154o,o	244,4	11,74	3,15
F3	1192,7	433,5	9,47	3,7o
F5	123o,o	12o,9	7,7o	o,888
F1o	1978,9	285,2	12,89	2,28
F2o	1664,9	664,8	15,94	6,52
F2o-WF1	125o,2	212,7	1o,89	4,6o
F2o-WF3	8o9,o	3o5,9	7,74	4,3o
	P < o,o1;		P < o,o1;	
P1	99o,9	3o1,5	8,44	3,13
P2	955,3	181,5	8,3o	2,88
P3	911,5	2oo,o	8,67	2,o6
P5	793,5	125,5	8,36	1,35
P1o	1132,9	6o,91	11,92	1,68
P2o	925,1	3o3,5	8,6o	2,81
P2o-WF1	798,3	1o9,7	7,63	1,84
P2o-WF3	645,9	61,73	5,54	o,344
H1	746,6	167,o	4,o4	o,947
H2	689,4	199,o	4,72	1,82
H3	516,8	114,7	3,75	o,931
H5	636,7	193,2	3,76	1,o4
H8	464,1	29,26	3,75	o,5o4
H8-WF1	1237,4	56,28	6,69	o,4o6
H8-WF3	1264,6	25o,o	9,25	o,779
K	1175,9	487,7	8,79	3,66
	P < o,o1;		P < o,o1;	

Abb. 6e: Spezifische Aktivität der AP der Leber x Körpergewicht/Lebergewicht

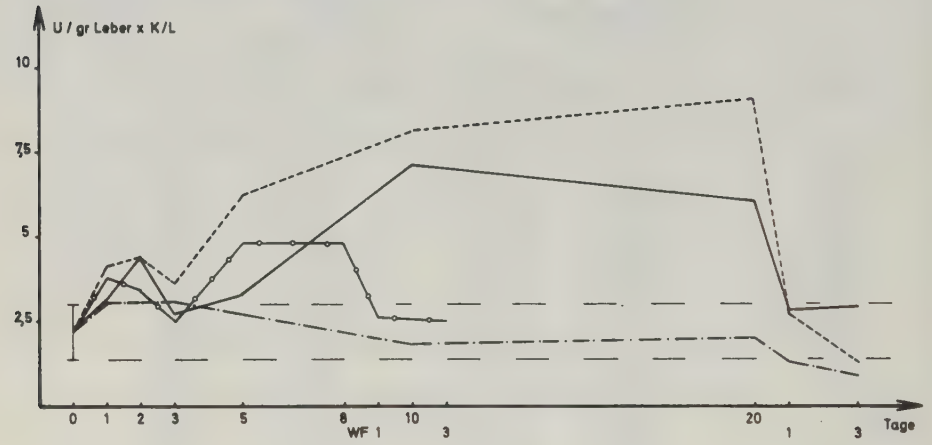
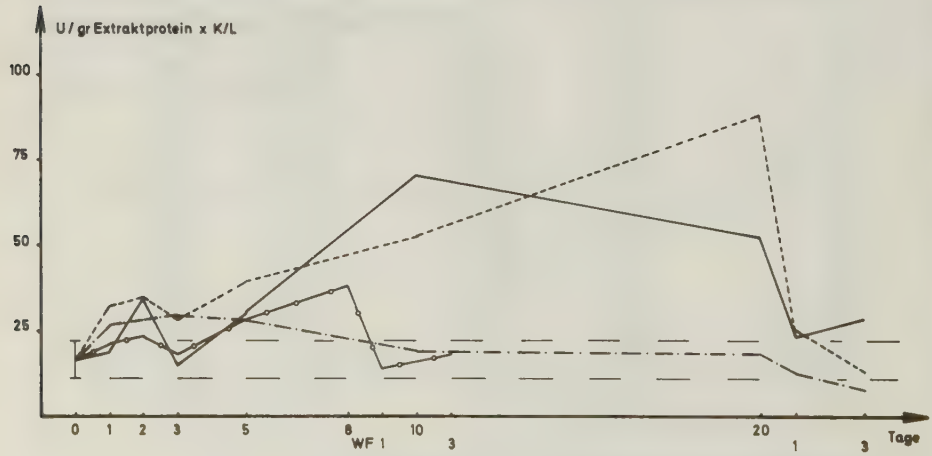


Abb. 6f: Spezifische - proteinbezogene Aktivität der AP der Leber x Körpergewicht / Lebergewicht



Gruppe	Tab.6e Spezifische EA der AP der Leber x K/L (U/gr Leber x K/L)		Tab.6f Spezifische-protein-bezogene EA der AP der Leber x K/L (U/gr Protein x K/L)	
	M	St	M	St
KH1	3,11	o,85o	18,59	5,o7
KH2	4,47	1,3o	34,45	13,22
KH3	2,77	o,796	15,26	4,39
KH5	3,36	o,498	29,98	3,57
KH1o	7,12	1,13	7o,o3	23,23
KH2o	6,o6	2,13	52,84	19,76
KH2o-WF1	2,88	o,453	23,5o	2,75
KH2o-WF3	2,97	1,26	28,33	12,52
F1	4,19	o,794	32,64	9,16
F2	4,48	1,2o	34,16	11,91
F3	3,61	1,32	28,5o	1o,79
F5	6,29	o,968	39,16	4,o8
F1o	8,15	1,21	52,5o	4,23
F2o	9,o3	2,79	87,66	36,45
F2o-WF1	2,78	1,3o	25,17	17,32
F2o-WF3	1,38	o,535	13,26	7,48
	P < o,o1;		P < o,o1;	
P1	3,o9	1,4o	26,8o	14,63
P2	3,12	o,744	27,o4	9,51
P3	3,o7	o,768	29,22	5,14
P5	2,69	o,587	28,61	7,o6
P1o	1,88	o,335	19,92	5,17
P2o	1,96	o,716	18,24	6,55
P2o-WF1	1,32	o,446	12,83	5,57
P2o-WF3	o,872	o,o68	7,49	o,592
H1	3,87	1,14	2o,98	6,37
H2	3,47	o,584	23,59	5,97
H3	2,53	o,584	18,37	4,38
H5	4,82	1,65	28,38	8,o7
H8	4,87	2,47	38,97	19,95
H8-WF1	2,65	o,o17	14,34	o,122
H8-WF3	2,52	1,24	18,15	7,1o
K	2,23	o,877	16,34	5,75
	P < o,o1;		P < o,o1;	

Abb.7a: Spezifische Aktivität der PC der Leber

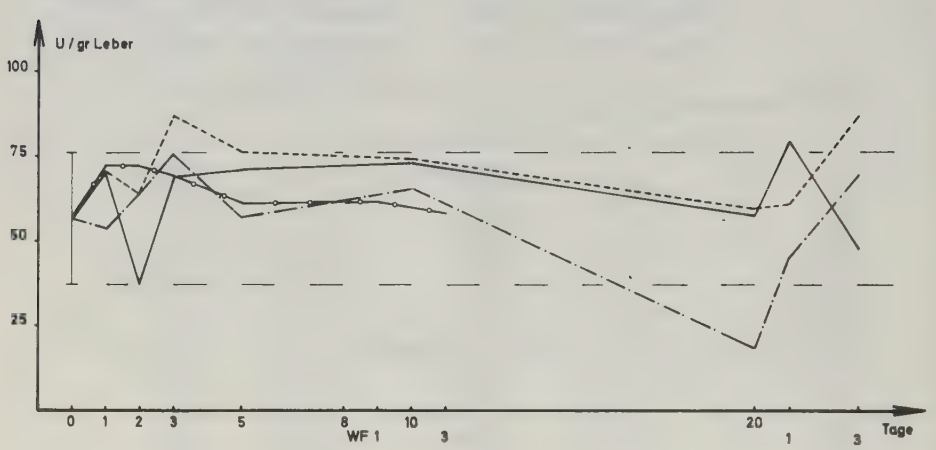
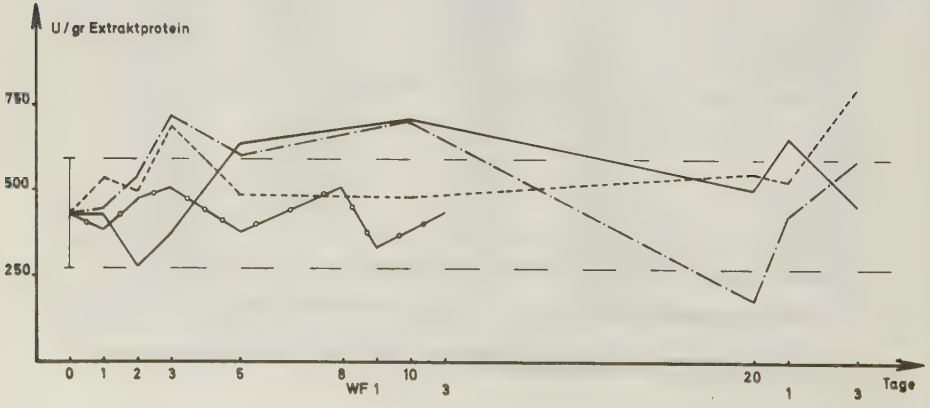


Abb.7b: Spezifische - proteinbezogene Aktivität der PC der Leber



Gruppe	Tab.7a Spezifische EA der Pyruvat-Carboxylase der Leber (U/gr Frischgewicht)		Tab.7b Spezifische-protein-bezogene EA der PC der Leber (U/gr Extraktprotein)	
	M	St	M	St
KH1	7o,88	5,45	428,3	87,29
KH2	37,o7	16,36	275,1	115,1
KH3	69,17	12,o4	377,4	45,57
KH5	71,42	17,48	635,3	144,5
KH1o	73,18	13,72	7o4,4	2o5,9
KH2o	57,3o	4,84	497,9	47,13
KH2o-WF1	78,9o	14,68	647,o	145,9
KH2o-WF3	47,22	6,o5	448,3	66,45
F1	7o,98	2o,61	536,9	136,5
F2	64,86	14,o4	496,3	143,3
F3	87,84	9,61	688,7	94,48
F5	76,84	4,34	483,5	65,o1
F1o	74,82	26,91	48o,7	152,o
F2o	59,48	12,44	548,7	6o,27
F2o-WF1	6o,6o	6,o5	523,2	186,8
F2o-WF3	86,17	2,57	797,8	181,5
	P < o,o1;		P < o,o1;	
P1	53,68	11,38	448,9	99,12
P2	64,1o	14,28	539,7	123,4
P3	75,52	12,oo	716,6	121,3
P5	57,22	9,39	599,7	7o,8o
P1o	65,53	11,84	7o2,1	2o8,5
P2o	18,28	7,12	176,1	87,94
P2o-WF1	45,28	3,48	427,9	12,78
P2o-WF3	69,1o	16,42	586,8	48,17
H1	7o,82	5,74	383,1	32,47
H2	7o,86	3,75	475,9	54,83
H3	69,12	4,o9	5o5,6	96,33
H5	61,82	12,1o	375,2	92,62
H8	61,85	9,44	5o7,3	131,o
H8-WF1	61,71	16,41	3 32,9	83,66
H8-WF3	58,o7	16,42	436,7	17o,7
K	56,89	19,74	429,8	159,4
	P < o,o1;		P < o,o1;	

Abb.7d: Totale - proteinbezogene Aktivität der PC der Leber

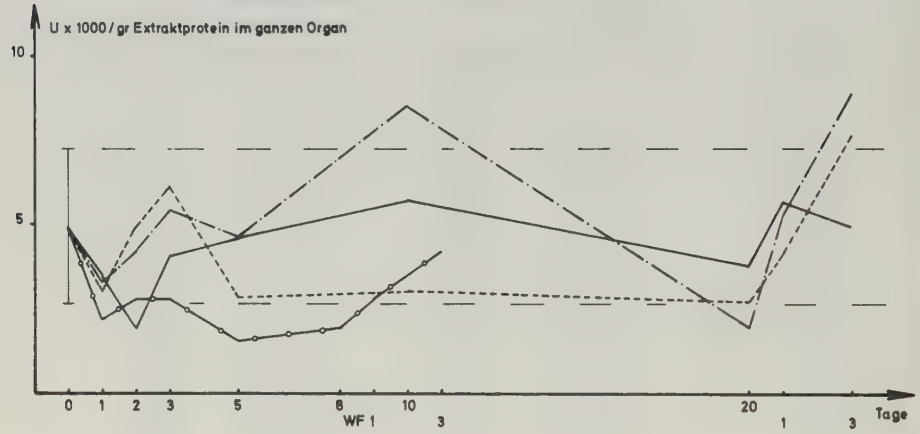
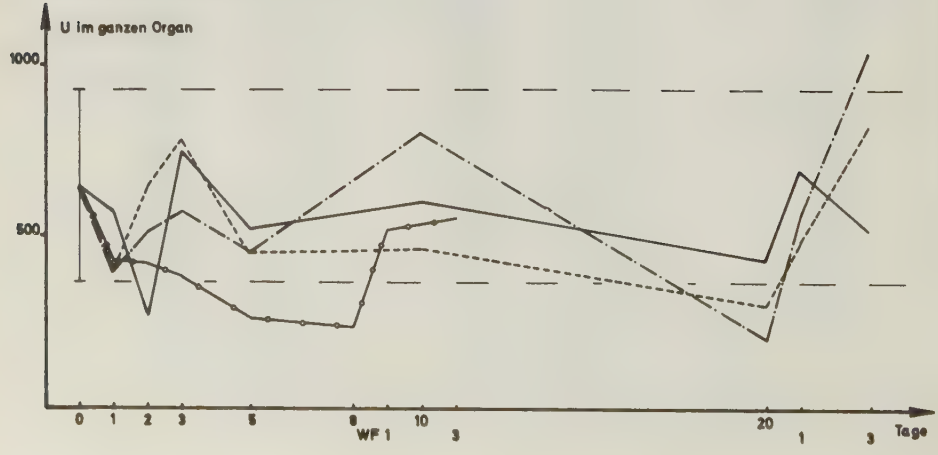


Abb. 7c: Totale Aktivität der PC der Leber



Gruppe	Tab.7c Totale EA der AP der Leber (U im ganzen Organ) M	St	Tab.7d Totale-proteinbezogene EA der AP der Leber (U/gr Protein x L) M	St
KH1	563,9	35,83	3432,7	846,2
KH2	261,3	1o2,o	1929,7	682,8
KH3	744,2	141,5	4o59,9	555,3
KH5	517,7	133,5	4613,3	1162,6
KH1o	599,8	117,6	5712,3	1257,o
KH2o	432,5	57,6o	3755,7	481,3
KH2o-WF1	69o,8	179,4	5674,1	1693,9
KH2o-WF3	515,1	1oo,3	4893,2	1o49,1
F1	4o1,2	111,3	3o41,1	757,5
F2	643,3	128,o	4934,1	1391,4
F3	782,7	46,49	6168,o	955,1
F5	447,6	81,4o	2831,5	7oo,o
F1o	467,2	134,o	3o25,6	815,3
F2o	293,4	73,26	272o,6	57o,1
F2o-WF1	486,2	3,28	4147,6	1113,3
F2o-WF3	82o,8	2o,5o	7596,7	1692,5
	P < o,o1;		P < o,o1;	
P1	4o2,8	1o5,6	3338,5	78o,8
P2	511,o	141,3	4291,1	1o96,4
P3	559,9	112,6	541o,5	1125,6
P5	446,5	113,9	4658,5	954,6
P1o	797,7	138,1	8534,o	2339,5
P2o	2o3,2	82,71	1964,1	1o19,9
P2o-WF1	565,3	136,4	5294,9	722,5
P2o-WF3	1o37,9	243,5	8815,8	696,4
H1	4o6,2	61,o6	22o2,7	377,9
H2	421,1	56,6o	2848,7	611,2
H3	384,o	46,28	2819,1	656,o
H5	259,5	41,45	1577,9	369,9
H8	235,o	1o5,4	1943,6	998,8
H8-WF1	521,o	125,4	2811,8	635,2
H8-WF3	552,6	249,4	4195,5	2313,8
K	645,o	28o,o	4949,1	2375,2
	P < o,o1;		P < o,o1;	

Abb.7e: Spezifische Aktivität der PC der Leber x Körpergewicht / Lebergewicht

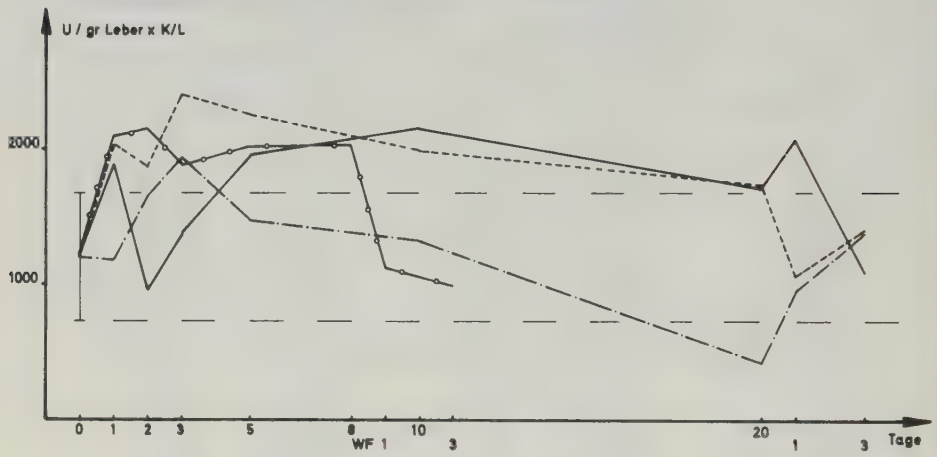
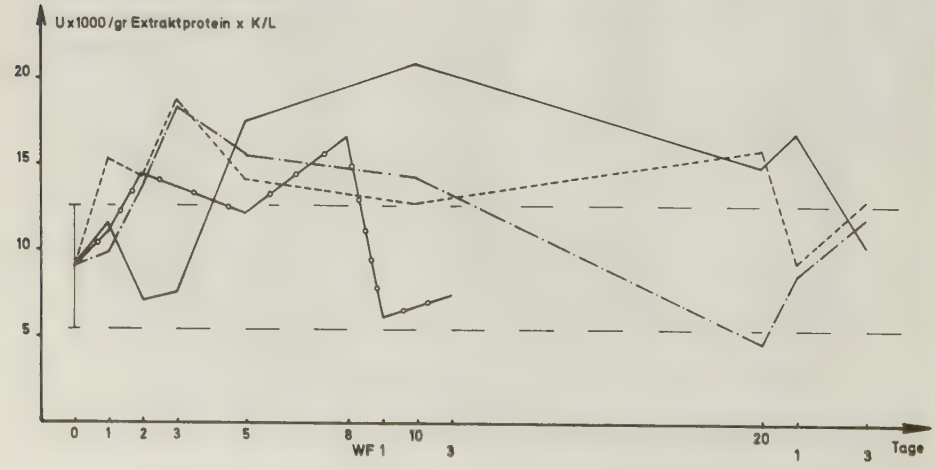


Abb.7f: Spezifische - proteinbezogene Aktivität der PC der Leber x Körpergewicht / Lebergewicht



Tab.7e

Spezifische EA der AP der Leber x K/L (U/gr Leber x K/L)

Tab.7f

Spezifische-protein-bezogene EA der AP der Leber x K/L (U/gr Protein x K/L)

Gruppe	M	St	M	St
KH1	1913,7	217,8	1149o	2o65,3
KH2	949,1	525,9	7o76,6	38o4,6
KH3	1372,8	2o9,9	7514,1	861,8
KH5	1964,6	532,1	17438	4289,5
KH1o	2148,9	449,1	2o823	722o,5
KH2o	17o8,3	218,5	14866	2198,4
KH2o-WF1	2o61,o	324,7	16892	3333,6
KH2o-WF3	1o79,1	234,6	1o253	243o,3
F1	2o37,8	7o4,7	1537o	4733,9
F2	1864,4	51o,8	1425o	4649,o
F3	24o9,7	443,9	18776	2943,1
F5	2252,7	148,9	14154	1782,8
F1o	1992,1	816,6	12727	4468,4
F2o	1721,8	625,8	15859	4232,o
F2o-WF1	1o55,9	334,5	9372,4	52o7,7
F2o-WF3	14o2,1	48,74	12988	3o17,5
	P < o,o1;		P < o,o1;	
P1	1181,8	274,8	9951,7	2682,9
P2	1643,4	419,1	13762	3o76,2
P3	1934,9	338,3	18356	3359,4
P5	1477,3	218,4	15504	1755,9
P1o	1321,6	327,4	14227	5151,6
P2o	422,2	154,3	4o63,3	191o,4
P2o-WF1	9o5,o	35,48	8569,o	579,8
P2o-WF3	1399,5	3o5,2	119o3	738,8
H1	2o66,5	165,9	11193	1146,5
H2	2159,3	218,1	14471	1798,1
H3	1877,1	65,51	13729	26o6,5
H5	2o17,9	595,2	12253	4o87,6
H8	2o39,6	193,2	16638	3541,9
H8-WF1	1125,8	327,8	6o72,7	1679,1
H8-WF3	994,2	148,5	7422,o	1941,1
K	1198,9	469,9	9oo5,9	36o1,7
	P < o,o1;		P < o,o1;	

Abb. 8: Biuretwert der Leber

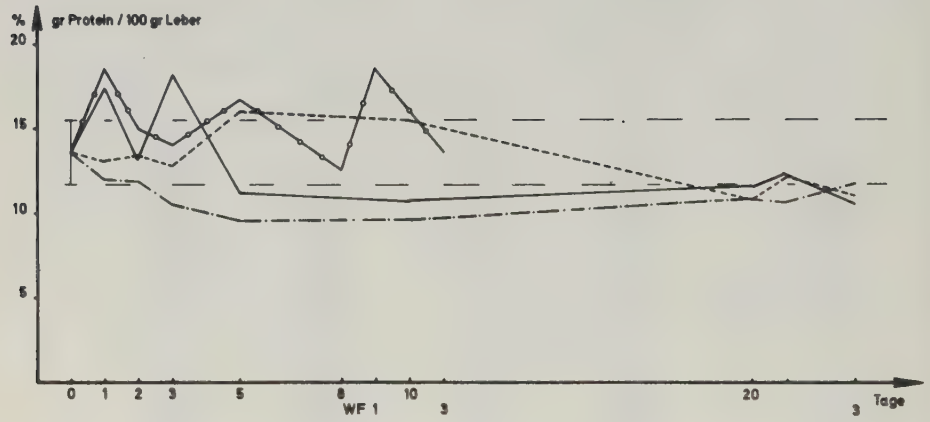
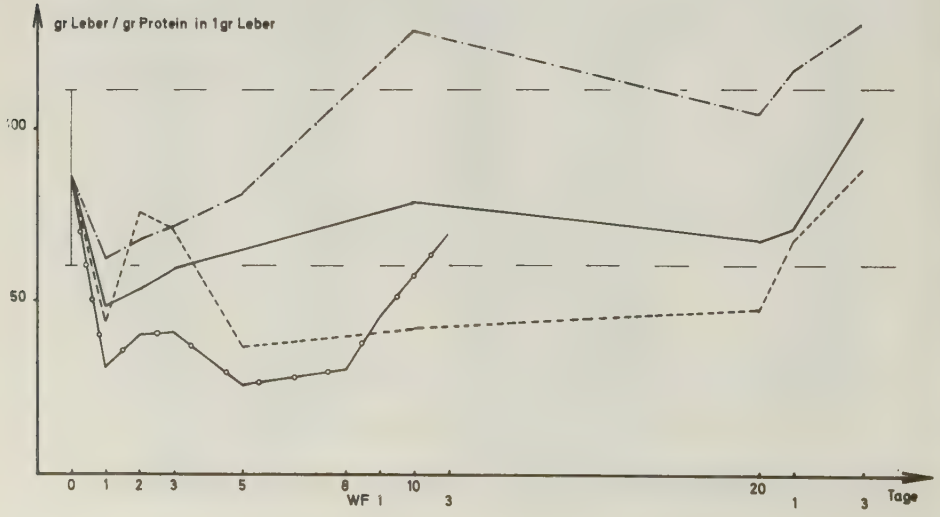


Abb. 9: Verhältnis des Gewichts zum Proteingehalt der Leber



Tab.8

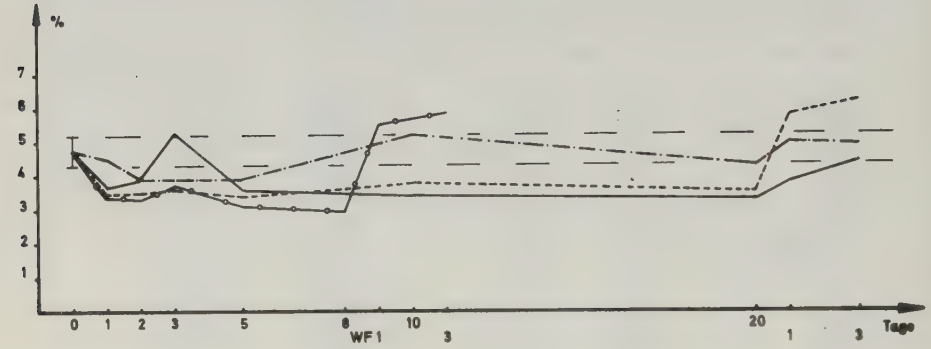
Biuretwert der Leber (gr Protein/gr Leber) P < o,o1;

Tab.9

Verhältnis Lebergewicht/Biuretwert (L/gr Protein/gr Leber) P < o,o1

Gruppe	M	St	M	St
KH1	o,17o	o,o31	48,5	12,6
KH2	o,133	o,o11	53,4	8,47
KH3	o,182	o,o12	59,3	7,o5
KH5	o,112	o,oo4	65,o	8,94
KH1o	o,1o7	o,o22	78,8	14,6
KH2o	o,115	o,oo8	65,5	6,25
KH2o-WF1	o,122	o,oo4	71,1	8,23
KH2o-WF3	o,1o5	o,oo2	1o3,o	8,99
F1	o,131	o,o14	43,5	6,26
F2	o,134	o,o22	75,5	13,9
F3	o,128	o,o15	7o,8	12,9
F5	o,16o	o,o14	36,5	6,93
F1o	o,155	o,o24	42,1	9,91
F2o	o,1o8	o,o19	47,5	13,7
F2o-WF1	o,121	o,o31	67,8	11,5
F2o-WF3	o,11o	o,o21	87,9	17,o
P1	o,12o	o,o11	61,9	2,21
P2	o,119	o,o17	67,5	11,9
P3	o,1o5	o,oo5	71,3	6,75
P5	o,o95	o,oo5	8o,9	4,32
P1o	o,o96	o,o13	128,6	2o,8
P2o	o,1o8	o,o16	1o4,2	19,7
P2o-WF1	o,1o6	o,o11	116,6	6,97
P2o-WF3	o,117	o,o18	13o,o	2o,8
H1	o,185	o,o11	31,o	4,42
H2	o,15o	o,o16	4o,2	8,73
H3	o,14o	o,o21	4o,5	7,86
H5	o,167	o,o21	25,5	4,oo
H8	o,125	o,o21	3o,1	11,6
H8-WF1	o,185	o,oo2	45,8	1,89
H8-WF3	o,136	o,o15	69,3	2o,2
K	o,136	o,o19	86,o	25,5

Abb.10: Verhältnis Körpergewicht / Lebergewicht
ausgedrückt durch das Lebergewicht in Prozent des Körpergewichts.



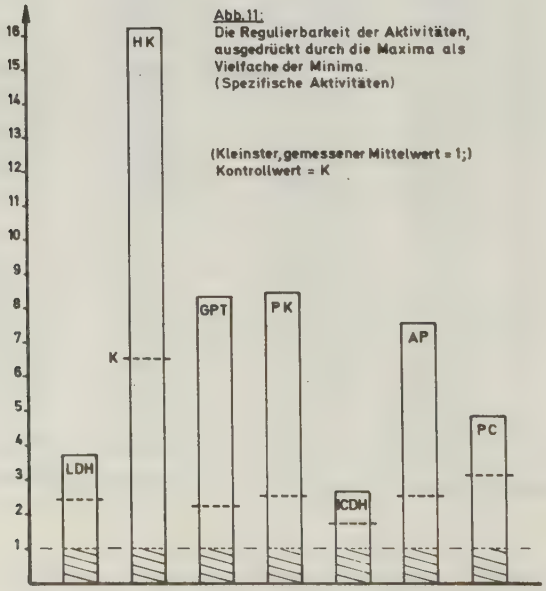


Abb.11:
Die Regulierbarkeit der Aktivitäten, ausgedrückt durch die Maxima als Vielfache der Minima.
(Spezifische Aktivitäten)

(Kleinster, gemessener Mittelwert = 1;)
Kontrollwert = K

Tab. 10

Verhältnis des Körpergewichts zum Lebergewicht (K/L)

Gruppe	M	St	Gruppe	M	St
KH1	26,9	1,37	P1	22,0	2,25
KH2	25,4	4,54	P2	25,5	2,21
KH3	19,9	1,40	P3	25,5	0,78
KH5	27,4	2,17	P5	25,8	1,22
KH10	29,2	1,48	P10	19,9	1,57
KH20	29,7	1,71	P20	23,2	1,78
KH20 - WF1	26,1	0,75	P20 - WF 1	20,0	0,75
KH20 - WF3	22,7	2,05	P20 - WF3	20,3	0,40
F1	28,3	2,11	H1	29,2	1,93
F2	28,4	2,01	H2	30,4	2,22
F3	27,2	2,25	H3	27,2	1,45
F5	29,4	3,02	H5	32,1	4,21
F10	26,2	1,91	H8	33,8	7,43
F20	28,6	5,69	H8 - WF 1	18,1	0,47
F20 - WF1	17,2	3,79	H8 - WF3	17,4	2,38
F20 - WF3	16,2	0,07	K	20,9	2,21

Tab. 11

Die Regulierbarkeit der untersuchten Enzyme. (Spezifische EA).
Kleinste und größte Mittelwerte der Aktivitäten unter Diäten.

Enzym	LDH	HK	GPT	PK	ICDH	AP	PC
Absolutes Maximum	38,1U	1326mU	17,7U	2304mU	18,2U	321mU	87,8U
Absolutes Minimum	10,1U	82mU	2,1U	275mU	8,8U	43mU	18,2U
K-Wert	24,4U	535mU	4,8U	690mU	15,5U	106mU	56,8U
KH-Max.	38,1U	1326mU	7,6U	2304mU	18,0U	243mU	78,9U
KH-Min.	17,4U	345mU	2,8U	728mU	8,8U	110mU	37,0U
F-Max.	37,8U	643mU	15,4U	669mU	17,4U	321mU	87,8U
F-Min.	23,6U	133mU	2,1U	275mU	10,8U	85mU	59,4U
P-Max.	37,8U	1042mU	17,7U	640mU	18,2U	136mU	75,5U
P-Min.	19,6U	458mU	7,1U	334mU	10,8U	43mU	18,2U
H-Max.	16,2U	1017mU	16,0U	1075mU	16,1U	151mU	70,8U
H-Min.	10,1U	82mU	6,3U	334mU	9,4U	93mU	58,0U

Tab. 12

Die Abweichung der mittleren Aktivitäten M1 und M2 vom Mittelwert der Kontrollgruppe MK wurde mit t-Test geprüft.
M1 = Mittelwert der Gruppen KH1, KH2, KH3. (n = 15 Tiere)
M2 = Mittelwert der Gruppen KH5, KH10, KH20. (n = 15 Tiere)
MK = Mittelwert der Kontrollgruppe (n = 23 Tiere)

Enzymaktivität	Die Abweichung von MK für M1 t-Wert	für M2 t-Wert
Spezifische LDH	0,317 -	2,175 +
" HK	0,532 -	4,646 ++
" GPT	1,173 -	1,220 -
" PK	4,892 ++	6,213 ++
" ICDH	0,994 -	1,991 -
" AP	2,748 +	4,815 ++
" PC	0,326 -	1,753 -
Totale LDH	2,800 +	1,275 -
" HK	1,297 -	1,143 -
" GPT	3,264 ++	1,418 -
" PK	2,923 +	3,520 ++
" ICDH	4,439 ++	5,374 ++
" AP	0,177 -	1,709 -
" PC	1,399 -	1,664 -
Spezifische-proteinbezogene LDH	0,966 -	4,023 ++
" " HK	0,145 -	5,766 ++
" " GPT	2,208 +	2,585 +
" " PK	3,800 ++	6,690 ++
" " ICDH	2,253 +	1,055 -
" " AP	1,344 -	5,661 ++
" " PC	1,483 -	3,391 ++
Totale- proteinbezogene LDH	3,255 ++	0,313-
" " HK	1,800 -	1,956 -
" " GPT	3,989 ++	0,130 -
" " PK	1,633 -	4,461 ++
" " ICDH	4,779 ++	2,950 +
" " AP	1,093 -	2,972 +
" " PC	2,735 +	0,380 -
Spezifische LDH x K/L	0,663 -	4,792 ++
" HK x K/L	1,427 -	7,924 ++
" GPT x K/L	0,105 -	2,994 ++
" PK x K/L	5,543 ++	7,510 ++
" ICDH x K/L	1,007 -	3,018 ++
" AP x K/L	3,623 ++	6,688 ++
" PC x K/L	1,297 -	4,864 ++
Spezifische-proteinbezogene LDH x K/L	0,089 -	6,341 ++
" " HK x K/L	0,723 -	9,486 ++
" " GPT x K/L	0,744 -	4,052 ++
" " PK x K/L	4,487 ++	7,356 ++
" " ICDH x K/L	0,200 -	5,270 ++
" " AP x K/L		

Tab. 13

Die Abweichung der mittleren Aktivitäten M3 und M4 vom Mittelwert der Kontrollgruppe MK wurde mit t-Test geprüft.
M3 = Mittelwert der Gruppen F1, F2, F3. (n = 15 Tiere)
M4 = Mittelwert der Gruppen F5, F10, F20. (n = 15 Tiere)
MK = Mittelwert der Kontrollgruppe (n = 23 Tiere)

Enzymaktivität	Die Abweichung von MK für M3 t-Wert	für M4 t-Wert
Spezifische LDH	3,189 ++	1,479 -
" HK	2,126 +	4,341 ++
" GPT	2,154 +	2,538 +
" PK	1,941 -	4,981 ++
" ICDH	1,811 -	4,120 ++
" AP	3,087 ++	9,487 ++
" PC	2,797 +	2,117 +
Totale LDH	-	3,893 ++
" HK	-	4,906 ++
" GPT	0,915 -	6,623 ++
" PK	4,302 ++	7,797 ++
" ICDH	5,338 ++	8,645 ++
" AP	0,119 -	2,735 +
" PC	0,435 -	3,141 ++
Spezifische-proteinbezogene LDH	3,295 ++	1,213 -
" " HK	1,977 -	4,185 ++
" " GPT	2,606 +	3,126 ++
" " PK	1,846 -	5,429 ++
" " ICDH	1,237 -	3,353 ++
" " AP	3,434 +	6,384 ++
" " PC	2,797 +	1,605 -
Totale-proteinbezogene LDH	0,144 -	3,781 ++
" " HK	3,038 ++	4,648 ++
" " GPT	0,594 -	6,721 ++
" " PK	3,970 ++	7,237 ++
" " ICDH	4,205 ++	7,237 ++
" " AP	0,404 -	2,376 +
" " PC	0,331 -	3,308 ++
Spezifische LDH x K/L	5,542 ++	3,288 ++
" HK x K/L	0,436 -	3,408 ++
" GPT x K/L	4,311 ++	0,427 -
" PK x K/L	0,478 -	2,822 +
" ICDH x K/L	2,510 +	1,007 -
" AP x K/L	5,776 ++	11,509 ++
" PC x K/L	5,263 ++	4,489 ++
Spezifische-proteinbezogene LDH x K/L	5,855 ++	3,132 ++
" " HK x K/L	0,445 -	3,474 ++
" " GPT x K/L	5,001 ++	0,773 -
" " PK x K/L	0,881 -	3,265 ++
" " ICDH x K/L	2,915 +	0,697 -
" " AP x K/L	5,967 ++	7,035 ++
" " PC x K/L	5,424 ++	4,311 ++

Tab. 14

Die Abweichung der mittleren Aktivitäten M5 und M6 vom Mittelwert der Kontrollgruppe MK wurde mit t-Test geprüft.
M5 = Mittelwert der Gruppen P1, P2, P3. (n = 15 Tiere)
M6 = Mittelwert der Gruppen P5, P10, P20. (n = 15 Tiere)
MK = Mittelwert der Kontrollgruppe (n = 23 Tiere)

Enzymaktivität	Die Abweichung von MK für M5 t-Wert	für M6 t-Wert
Spezifische LDH	1,122 -	0,158 -
" HK	0,161 -	0,250 -
" GPT	5,492 ++	13,434 ++
" PK	2,883 +	4,338 ++
" ICDH	0,495 -	1,097 -
" AP	1,597 -	1,097 -
" PC	1,255 -	1,394 -
Totale LDH	1,970 -	0,185 -
" HK	1,926 -	0,390 -
" GPT	2,055 +	9,826 ++
" PK	5,478 ++	4,782 ++
" ICDH	4,358 ++	2,135 +
" AP	1,662 -	1,667 -
" PC	1,931 -	1,749 -
Spezifische-proteinbezogene LDH	2,511 +	2,751 +
" " HK	0,956 -	2,169 +
" " GPT	5,916 ++	17,194 ++
" " PK	1,487 -	2,249 +
" " ICDH	3,040 ++	3,163 ++
" " AP	3,204 ++	1,925 -
" " PC	2,614 +	0,896 -
Totale-proteinbezogene LDH	0,898 -	1,802 -
" " HK	1,390 -	1,023 -
" " GPT	3,111 ++	12,908 ++
" " PK	4,195 ++	2,647 +
" " ICDH	2,276 +	1,217 -
" " AP	0,299 -	0,769 -
" " PC	0,895 -	0,114 -
Spezifische LDH x K/L	1,979 -	0,665 -
" HK x K/L	1,447 -	1,120 -
" GPT x K/L	5,736 ++	11 ,771 ++
" PK x K/L	1,770 -	3,521 ++
" ICDH x K/L	3,082 ++	0,475 -
" AP x K/L	2,961 +	0,185 -
" PC x K/L	2,495 +	0,754 -
Spezifische-proteinbezogene LDH x K/L	3,486 ++	3,116 ++
" " HK x K/L	2,398 +	3,226 ++
" " GPT x K/L	6,088 ++	13,790 ++
" " PK x K/L	0,282 -	1,392 -
" " ICDH x K/L	5,136 ++	3,707 ++
" " AP x K/L	4,507 ++	2,747 +
" " PC x K/L	3,724 ++	1,412 -

Tab. 15

Die Abweichung der mittleren Aktivitäten M7 und M8 vom Mittelwert der Kontrollgruppe MK wurde mit t-Test geprüft.
M7 = Mittelwert der Gruppen H1, H2, H3. (n = 15 Tiere)
M8 = Mittelwert der Gruppen H5, H8. (n = 10 Tiere)
MK = Mittelwert der Kontrollgruppe (n = 23 Tiere)

Enzymaktivität	Die Abweichung von MK für M7 t-Wert	für M8 t-Wert
Spezifische LDH	4,218 ++	2,794 +
" HK	4,726 ++	4,934 ++
" GPT	4,915 ++	12,206 ++
" PK	1,447 -	2,890 +
" ICDH	0,732 -	5,032 ++
" AP	0,579 -	2,421 +
" PC	2,571 +	0,744 -
Totale LDH	7,102 ++	6,286 ++
" HK	5,071 ++	4,723 ++
" GPT	1,747 -	0,362 -
" PK	3,806 ++	6,606 ++
" IDCH	7,408 ++	8,990 ++
" AP	3,976 ++	3,934 ++
" PC	3,281 ++	4,382 ++
Spezifische-proteinbezogene LDH	5,042 ++	2,663 +
" " HK	4,652 ++	4,502 ++
" " GPT	3,238 ++	9,004 ++
" " PK	0,079 -	3,543 ++
" " ICDH	2,607 +	3,651 ++
" " AP	0,736 -	1,955 -
" " PC	0,558 -	0,199 -
Totale-proteinbezogene LDH	6,889 ++	5,679 ++
" " HK	4,845 ++	4,373 ++
" " GPT	2,487 +	0,023 -
" " PK	4,635 ++	6,360 ++
" " ICDH	6,772 ++	7,274 ++
" " AP	4,683 ++	4,269 ++
" " PC	3,696 ++	4,123 ++
Spezifische LDH x K/L	1,804 -	0,123 -
" HK x K/L	3,870 ++	4,498 ++
" GPT x K/L	7,746 ++	12,981 ++
" PK x K/L	4,111 ++	0,009 -
" ICDH x K/L	5,279 ++	2,169 +
" AP x K/L	3,539 ++	5,311 ++
" PC x K/L	6,496 ++	4,784 ++
Spezifische-proteinbezogene LDH x K/L	2,823 +	0,230 -
" " HK x K/L	4,087 ++	4,157 ++
" " GPT x K/L	5,933 ++	10,896 ++
" " PK x K/L	3,471 ++	0,496 -
" " ICDH x K/L	2,106 +	1,316 -
" " AP x K/L	2,443 +	4,762 ++
" " PC x K/L	3,910 ++	3,735 ++

Die in den Tabellen 1a - 7f festgestellte Irrtumswahrscheinlichkeit P = 0,01 ergibt eine Sicherheitswahrscheinlichkeit von 99 % (98, S. 49, Obere Signifikanzschranken der F-Verteilung, P = 0,01). Der errechnete F-Wert lag in allen Fällen noch erheblich über dem geforderten, so daß mit $P < 0,01$ die Sicherheitswahrscheinlichkeit durchwegs über 99 % liegt.

In den Tabellen 12 bis 15 ist der t-Wert angegeben. Ein t-Wert von $\geq 2,02$ bedeutet, daß die Abweichung der entsprechenden Gruppe im 5 %-Niveau signifikant ist, bei einem t-Wert von $\geq 2,99$ ist die zugehörige Abweichung von der Kontrollgruppe im 0,5 %-Niveau signifikant (98, S. 37). Wir haben das übersichtshalber in den Tabellen 12 bis 15 mit Zeichen ausgedrückt:

Nach dem t-Wert ein - = nicht signifikant.
Nach dem t -Wert ein + = im 5 %-Niveau signifikant.
Nach dem t -Wert ein ++ = im 0,5 %-Niveau signifikant.

Die Prüfung der Mittelwerte der Kontrollgruppe auf Normalverteilung hatte folgendes Ergebnis:
Eine Normalverteilung liegt nicht vor bei den Werten

der spezifischen AP der Leber,
der totalen AP der Leber,
der totalen LDH der Leber,
der spezifischen-proteinbezogenen LDH der Leber x K/L,
und der spezifischen LDH der Leber x K/L.

Bei den restlichen 37 geprüften Mittelwerten der Kontrollgruppe konnte die Annahme "Das Merkmal ist normal verteilt" nicht widerlegt werden.

C. Diskussion der Kurven

In der vorliegenden Untersuchung haben wir die Versuchstiere extremen Diätregimen unterworfen, um zu sehen, wie und in welchen Gren-

zen unter diesen Bedingungen die EA reguliert werden. Den Ausgangspunkt der verschiedenen Versuchsreihen stellt eine Kontrollgruppe von 23 Tieren dar, die während der ganzen Versuche mitgeführt wurde. Mittelwert und Standardabweichung dieser Gruppe geben einen Anhalt, in welchen Grenzen die EA ohne die verschiedenen Diätregime regelbar und steuerbar sind. Besonders interessant sind deshalb Änderungen der EA, die diesen "Normbereich" nach unten oder oben verlassen. Zum besseren Vergleich der Befunde der verschiedenen Versuchsreihen haben wir die Mittelwerte der Meßergebnisse der einzelnen Gruppen jeweils in einem Diagramm angeordnet, um so auch innerhalb des Normbereichs Veränderungen abschätzen zu können.
Von je einem Enzym sind durch die oben beschriebenen Berechnungsformen sechs Diagramme und ebenso viele Tabellen entstanden.

1.) Die Lactat-Dehydrogenase

a. und b.) Spezifische und spezifische-proteinbezogene EA

Siehe Abb. und Tab. 1a - f.

Hier wurden die gemessenen EA aus 1 gr frischer Leber zusammengestellt. Unter den verschiedenen Diäten schwanken die EA innerhalb des Normbereichs, ohne daß sich ein charakteristisches Verhalten bei einer Diätform herausschält. Lediglich bei der Hungergruppe sinken die Aktivitäten an oder unter die untere Normgrenze. Offensichtlich ist das Enzym LDH nicht begrenzend im Rahmen der Umstellung der Stoffwechsellage bei den verschiedenen Diäten.

Das Absinken der EA der LDH im Hungerversuch ist vielleicht so zu deuten, daß infolge der fehlenden Nahrungsaufnahme und der daraus folgenden, von uns beobachteten Inaktivität der Tiere keine Metaboliten mehr angeliefert werden, insbesondere keine Milchsäure. Dies setzt die Annahme voraus, daß die EA tatsächlich leistungsbezogen reguliert werden.

Ähnliche Verhältnisse finden sich beim Bezug der EA auf das Extraktprotein. Es kommt nur zu geringen Veränderungen im gesamten Bild. Offensichtlich spielen die Speicherproteine (15, 95) und deren Freisetzung beim Homogenisieren nur eine untergeordnete Rolle. Darauf deutet auch die Zusammenstellung des gesamten, extrahierten Proteins bei den verschiedenen Diäten hin (Abb. 8). Zu unserer Überraschung war unter der Proteindiät am wenigsten Protein, bestimmt mit der Biuretmethode, zu gewinnen. Die Deutung dieses Befundes ist schwierig : Entweder wird das Protein in der Leber bei proteinreicher Diät zu größeren Aggregaten verbunden, die nicht löslich sind, oder die Leber lagert weniger Protein ein, wenn reichlich Nachschub aus dem Darm angeboten wird.

1 c. und d.) Totale und totale-proteinbezogene EA der LDH

Ein nur wenig verändertes Bild bietet das Diagramm der totalen EA der LDH. Auch hier kommt es im Verlauf der verschiedenen Diätversuche bald zu einem Anstieg, bald zu einem Abfall der EA innerhalb des Normbereichs. Aus dem Rahmen fällt auch hier wieder die LDH im Hungerversuch. Dies ist einleuchtend, weil zum Absinken der LDH pro Gramm Lebergewicht auch noch das Gewicht der Leber von durchschnittlich 11,3 gr auf 5,9 - 3,6 gr zurückgeht. Ähnliches gilt für die totale-proteinbezogene EA.

1 e. und f.) Bezug der spez. EA auf den Quotienten K/L :

Durch diese Berechnungsart versuchten wir die wahre Leistung des Organes zu erfassen. Wir waren von der Vorstellung ausgegangen, daß ein kleines Organ zur Versorgung eines relativ größeren Organismus mehr Arbeit leisten muß als ein relativ größeres Organ. Die Ergebnisse der Berechnung des K/L-Quotienten sind in Abb. 10 und Tab. 10 dargestellt. Zu unserer Überraschung schwankte dieser Quotient bei den verschiedenen Diäten und selbst bei den Hungergruppen nur in engen Grenzen. Deshalb sind auch die Schwankungen der

EA bei dieser Darstellungsart nicht wesentlich größer oder kleiner als bei den anderen, gewählten Parametern. Siehe 1 a-d. Unter Berücksichtigung des K/L-Verhältnisses steigt die EA der LDH unter KH-Diät beträchtlich an, während auch hierbei die EA der LDH im Hungerversuch an der unteren Normgrenze zu finden waren. Dies läßt sich in die Vorstellung einordnen, daß die EA funktionsgerecht einreguliert werden. Unter KH-Diät ist der Durchfluß der Metaboliten aus der Glykolyse sehr groß, im Hungerversuch wahrscheinlich klein (23).

2. Die Hexokinase

a. und b.) Spezifische (-proteinbezogene) EA der HK

Die HK reguliert den ersten Schritt der Glykolyse. Dementsprechend finden wir, daß unter KH-reicher Diät die HK stark über den Normbereich ansteigt (Signifikanz : $P < 0,01$). Ebenso paßt hierzu der deutliche Abfall der HK bei der Hungerdiät, der in einen extremen Anstieg um ca. 1000 % bei Wiederfütterung umschlägt. Die EA der Protein- und Fett-Diätgruppen verhalten sich indifferent. Bei der Fettgruppe streben die EA die untere Grenze des Streubereichs der Norm an.

c. und d.) Totale (-proteinbezogene) EA der HK.

Auch der Bezug der EA auf das gesamte Organ ändert nichts an dem unter 2a. und b. Gesagten. Auffällig ist, daß unter der Proteindiät nach Wiederfütterung ein sehr hoher Aktivitätsanstieg zu beobachten ist. Hierbei mögen aber noch die kleinen Zahlen der Endgruppen im Spiel sein.

e. und f.) Bezug auf K/L.

Unter Bezug auf den K/L-Quotienten verändern sich lediglich die Maßstäbe, während die Proportionen in etwa gleich bleiben. Auch hier drückt sich aus, daß der Organismus nach Möglichkeit diesen Quotienten in relativ engen Grenzen konstant hält.

3. Die Glutamat-Pyruvat-Transaminase

a, und b.) Spezifische (-proteinbezogene) EA der GPT

Genau umgekehrt wie bei der HK sind die Verhältnisse bei der GPT. Dieses Enzym katalysiert einen Schritt im Aminosäure-Stoffwechsel. So findet sich unter der Eiweißdiät ein hoher, statistisch signifikanter Anstieg dieses Enzyms. Bei KH-Diät sind die Veränderungen uncharakteristisch, bei Fettdiät wird der untere Normbereich unterschritten. Im Hungerversuch steigt die EA so hoch an wie bei der Proteindiät. Wir nehmen an, daß dies darauf zurückzuführen ist, daß der Organismus körpereigenes Protein aus Muskulatur und Leber zur Energiegewinnung heranzieht.

c. und d.) Totale (-proteinbezogene) EA der GPT.

Bei der totalen GPT-Aktivität herrschen dieselben Verhältnisse vor wie unter 3a und b. beschrieben. Im Hungerversuch steigt jedoch die EA nicht so hoch an wie unter der Proteindiät. Dies ist auf die starke Abnahme der Größe der Leber zurückzuführen.

e. und f.) Bezug auf K/L.

Auch unter Berücksichtigung des K/L-Quotienten bleibt die GPT-Aktivität unter Proteindiät statistisch signifikant am höchsten und wird (3e) nur noch im Hungerversuch übertroffen. Auch hierin drückt sich die starke Verkleinerung des Organs aus. Bei Wiederfütterung mit Altromin tendieren die Aktivitäten der GPT auch bei der Hunger- und der Proteingruppe zur Norm zurück.

4. Die Pyruvat-Kinase.

a. und b.) Spezifische (-proteinbezogene) EA der PK

Die PK verhält sich ähnlich wie die HK. Nach der Untersuchung von Krebs (45) bedeutet der Anstieg der PK eine Schaltung des glykolytisch-

gluconeogenetischen Systems auf Glykolyse und sinngemäß ist bei der KH-Diät mit reichlicher Glykolyse die EA dieses Enzyms von 700 auf etwa 2300 mU/gr Leber statistisch signifikant angestiegen. Hungerdiät, Fett- und Proteindiät lassen die EA der PK an oder unter die Normgrenze absinken.

c. und d.) Totale (-proteinbezogene) EA der PK

Hier gilt im Wesentlichen das unter 4a. und b. Gesagte. Es ändern sich nur die absoluten Größen.

e. und f.) Bezug auf K/L

Die Berücksichtigung des K/L-Quotienten läßt die oben beschriebenen Verhältnisse noch deutlicher hervortreten. Durch Glykolyse wird offensichtlich die EA der PK induziert. Die anfänglichen Schwankungen innerhalb der ersten drei Tage sind wahrscheinlich der Ausdruck dafür, daß das Reglersystem einige Zeit bis zur endgültigen Einstellung auf die veränderten Stoffwechselverhältnisse benötigt (23, 34). Solche initiale Schwankungen sahen wir und andere Autoren bei allen Enzymen.

5. Die Isocitrat-Dehydrogenase

a. und b.) Spezifische (-proteinbezogene) EA der ICDH

Die ICDH ist ein Enzym des Zitronensäure-Cyclus. Am deutlichsten sind die Veränderungen zu höheren Aktivitäten durch Proteindiät herbeizuführen, während die EA bei anderen Kostformen uncharakteristischen Veränderungen unterworfen ist. Die Deutung dieses Befundes ist schwierig. Wahrscheinlich muß, wenn wenig Substanz für die Glykolyse zur Verfügung steht, mehr Energie über den Zitronensäure-Cyclus gewonnen werden, die aus der Verbrennung der mit der Nahrung zugeführten Proteine stammen kann. Auffällig ist, daß bei

diesem wie auch bei anderen Enzymen die größten Änderungen der EA am 5. und am 10. Tag zu beobachten sind, während die Aktivität der ICDH nach 20 Tagen bei gleichbleibender Proteindiät in den Normbereich zurückgekehrt ist. Dies ist ein weiterer Hinweis dafür, daß der Organismus seine Stoffwechselwege so umorganisiert, daß möglichst die ursprüngliche Leistungsbreite wieder erreicht und eingestellt wird.

c. und d.) Totale (-proteinbezogene) EA der ICDH

Auch unter Berücksichtigung des Lebergewichts bleibt die Aktivität der ICDH unter Proteindiät am höchsten. Der starke Abfall bei der Hungergruppe ist auf die Verkleinerung der Leber zurückzuführen, während die spezifische EA hier nur in geringem Maße abfällt.

e. und f.) Bezug auf K/L

Bei Bezug der beiden spezifischen EA auf den K/L-Quotienten übertrifft die EA bei der KH-Gruppe die der anderen Gruppen am 5. und am 10. Tag. Dies ist darauf zurückzuführen, daß unter der KH-Diät die Tiere relativ am besten gediehen und ein relativ großes Körpergewicht im Vergleich zum Lebergewicht erreichten, was bei den anderen Gruppen nicht zustande kam (Abb. 10). Auch hier ist anfänglich eine starke Schwankung der EA zu verzeichnen.

6. Die alkalische Phosphatase

a. und b.) Spezifische (-proteinbezogene) EA der AP

Die Funktion der AP in der Leber ist z.T. noch unklar. So ist die Deutung dieser Befunde schwierig. Ab dem 5. Tag steigt die EA der AP vor allem bei der Fettdiät bis zum 20. Tag kräftig an, um nach Wiederfütterung innerhalb von 3 Tagen zum Ausgangswert zurückzukehren. Weniger deutlich sind die Veränderungen bei der Gruppe

der KH-Diät; bei Hunger- und Proteindiät bleibt die EA indifferent. Vielleicht hat dieses Enzym etwas mit der Galleproduktion der Leber zu tun. Dann könnte ein durch die Fettdiät vermehrter Gallefluß eine Steigerung der Aktivität der AP induziert haben. Aber hier verliert sich die Spur unseres Wissens im Spekulativen.

c. und d.) Totale (-proteinbezogene) EA der AP

Ganz ähnliche Verhältnisse finden sich bei der Berücksichtigung des Lebergewichts. Hier überholt die EA der AP im KH-Versuch die EA im Fettversuch nach oben am 10. Tag. Wir führen dies darauf zurück, daß die Lebern der Tiere unter Fettdiät stark verfetteten und kleiner blieben als die Lebern der Tiere unter KH-Diät.

e. und f.) Bezug auf K/L.

Die Berücksichtigung des K/L-Quotienten ergibt keine neuen Gesichtspunkte.

7. Die Pyruvat-Carboxylase

a. und b.) Spezifische (-proteinbezogene) EA der PC

Die PC hat eine wichtige Stellung in der Gluconeogenese. Deshalb waren wir über die geringen, beobachteten Aktivitätsänderungen enttäuscht. Sogar bei der Proteindiät, bei der man eine nicht geringe Gluconeogenese erwartet hätte, fanden wir die niedrigsten Aktivitäten der PC am 20. Tag. Offensichtlich nimmt dieses Enzym keine steuernde Funktion im Rahmen dieser Diätversuche ein und ist hier kein begrenzender Faktor. Das steuernde Enzym scheint mehr die PK zu sein.

c., d., e. und f.)

Auch die anderen Berechnungsarten und Bezugssysteme geben keine weiteren Aufschlüsse für das Verhalten der EA dieses Enzyms. Die Verhältnisse sind paradox.

V. Diskussion

Alle von uns untersuchten Parameter, sei es das Gewichtsverhältnis von Lebergewicht und Körpergewicht, sei es der Proteingehalt der Leber unter verschiedenen Diätformen, oder seien es die untersuchten Enzymaktivitäten, werden vom Organismus offensichtlich in engen Grenzen einreguliert. Unter den verschiedenen Kostformen weichen die Enzymaktivitäten nach oben und unten von der Normalgruppe ab. In vielen Fällen ist das Maximum der Veränderungen am 5. bis 10. Tag erreicht. Von da ab streben die Enzymaktivitäten, die abgewichen waren, wieder zum Normbereich zurück. Von dieser Regel gibt es nur einige Ausnahmen. Offensichtlich versucht der Organismus auch unter gleichbleibender Extremdiät seine Metabolitenkonzentration und Metabolitenumsätze wieder auf das alte Niveau, eben die von uns angenommene genetisch bedingte Leistungsbreite einzuregulieren, sofern dies möglich ist. Auch Knox (42) äußert sich in diesem Sinne. Unsere Versuche seien Störungen eines Gleichgewichts. Ein anpassungsfähiges System stelle sich von sich heraus auf diese unsere experimentiell erzeugten Störungen ein, um seinen ursprünglichen Zustand aufrechtzuerhalten. "An adaptive system responds of itself to our perturbations of its state so as to maintain its own initial state" (42).

Was letztlich der intrazelluläre Faktor ist, der diese Adaptationsvorgänge herbeiführt, ist nicht bekannt. Da aber die verschiedenen Diäten ähnliche Regelvorgänge der einzelnen Enzyme bald nach oben, bald nach unten erkennen lassen, ist anzunehmen, daß es sich um einen zentralen Metaboliten, etwa den Wasserstoffgehalt ausgedrückt im NAD/NADH-Verhältnis oder den ATP-Gehalt oder dergleichen handelt. Voraussetzung für alle unsere Betrachtungen ist, daß die Änderung der Enzymaktivitäten in der Zelle tatsächlich eine Ände-

rung der "Ströme" der Metaboliten widerspiegelt. Dies scheint aber nach der Meinung vieler hervorragender Autoren, z. B. auch von Krebs (45), Fitch (23), Knox (41) etc. allgemein akzeptiert zu sein. Als globaler Hinweis für die Richtigkeit der Vorstellung, daß der Organismus seine Stoffwechselvorgänge in gewissen, wahrscheinlich genetisch determinierten Grenzen regelt, kann die Beobachtung gelten, daß unter den extremen Diätformen das Verhältnis von Körpergewicht zu Lebergewicht erstaunlich konstant bleibt. Es macht praktisch immer 3 - 6 % des Körpergewichts aus, selbst unter dem Einfluß von extremer Mangelernährung. Ähnliche Befunde von Adelmann (1) konnten wir hier bestätigen. Die Wiederfütterungsversuche mit wenigen

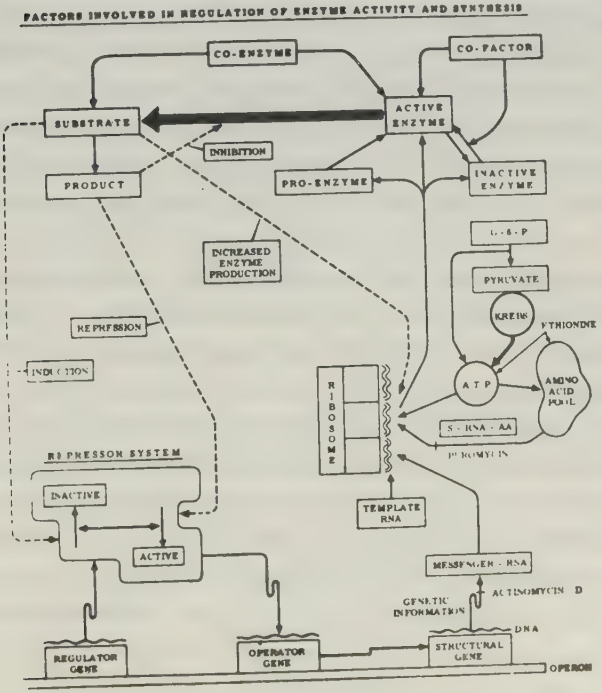


Abb. 12

Tieren bei allen Gruppen zeigen, wie rasch die Adaptationsvorgänge ablaufen können. Extrem abgesunkene oder angestiegene Enzymaktivitäten sind 24 Stunden nach Gabe der Basisdiät wieder im Normbereich oder am anderen Ende des Regelbereichs. Dies entspricht den Vorstellungen, die in der Literatur (85) anhand der Halbwertzeit entwickelt wurden. Die Halbwertzeit beträgt bei der Pyruvat-Kinase demnach weniger als 24 Std. In der ruhenden Zelle wird unter physiologischen Bedingungen ständig jedes vorhandene Enzym produziert und der Aktivitätsspiegel stellt sich als ein Gleichgewicht aus Enzymneubildung, Enzymabbau und dem Einfluß der Effektoren auf das Enzym ein. Diese Vorstellungen wurden von Weber (96) in einem Diagramm anschaulich dargestellt (Abb. 12).

Auffällig ist an unseren Ergebnissen, daß sich die Enzymaktivitäten fast nie gleichgerichtet einstellen. Es scheint also nicht so zu sein, daß z. B. unter einer kohlenhydratreichen Diät ein Enzym induziert wird und die Enzymaktivität von Tag zu Tag mehr steigt, bis sie schließlich einen maximalen Wert erreicht und dort verharrt. Fast immer ist ein Anstieg von einem vorübergehenden Abfall gefolgt und wird wieder durch einen höheren Anstieg am nächsten Tag abgelöst. Da viele der uns bekanntgewordenen Untersuchungen, die auch das Verhalten der beobachteten Enzyme an den ersten drei Tagen der Einwirkung einer neuen Diät zum Inhalt hatten, ein ähnliches Verhalten der Regulation der Enzymaktivitäten nach Diät erkennen lassen (8, 23, 25, 31, 79), glauben wir nicht, daß unsere Ergebnisse auf eine zu kleine Zahl von Versuchstieren zurückzuführen ist. Dieses Verhalten läßt darauf schließen, daß die Anpassung der Enzymaktivitäten an die veränderten Bedingungen im Sinne eines kypernetischen Systems geregelt werden. Mit unserer Technik der täglichen Untersuchung einer Gruppe von Tieren greifen wir mehr oder weniger willkürlich einzelne Bilder aus diesem "ablaufenden Film" heraus, wobei der Zeitpunkt dadurch bestimmt wird, daß sich die Erde einmal um ihre Achse gedreht hat.

Im Verhältnis zu anderen Organen (Eisch, H., Kastner, H.-G.: Diss. im Druck) ist die Variationsbreite der Enzymaktivitäten in der Leber erwartungsgemäß sehr groß. Dies spricht für die zentrale Rolle der Leber im Stoffwechselgeschehen. Die Leber übernimmt unter den verschiedenen Diätformen den Hauptteil der Adaptationsleistung. Durch die Diätregime werden die Enzyme unterschiedlich beansprucht. Einen Anhalt dafür gibt die Tabelle 11. Die größte Variationsbreite zeigt demnach die Hexokinase. Das ist verständlich. Sie ist das Schrittmacher-Enzym der Glykolyse. Die geringste Steuerbarkeit zeigte die ICDH. Diese geringe Variabilität der ICDH, eines Enzyms des Zitronensäure-Cyclus, ist auffällig, ebenso die Tatsache, daß die Enzymaktivität der ICDH unter Proteindiät am höchsten ansteigt. Die Energieproduktion der Zelle ist z.T. von den verschiedenen Diäten abhängig und anscheinend erfordert die spezifisch-dynamische Wirkung der Proteine eine größere Energieproduktion. Trotzdem ist der Energiebedarf der Zelle unter gleichen äußeren Bedingungen einigermaßen konstant und die Energieproduktion im Zitronensäurezyklus stellt sich darauf ein. Die daran beteiligten Enzyme, hier die ICDH, brauchen nur wenig reguliert zu werden oder sind nicht begrenzend.

Wir wissen nicht, ob mit den erzielten Werten, wie sie die Tabelle 11 zeigt, schon die Grenze der Leistungsfähigkeit oder erst die Grenze der Erfordernisse an das System erreicht wurden. Da wir aber ganz extreme Diätformen gewählt haben, sind die von uns gefundenen Grenzen der Adaltation den physiologischen Leistungsgrenzen wahrscheinlich sehr nahe. Vom 10. bis 20. Tag traten in keinem Fall noch wesentliche Steigerungen der Enzymaktivitäten auf. Wir nehmen deshalb an, daß die Grenzen der genetisch determinierten Leistungsbreite etwa in dem von uns gefundenen Bereich zu suchen sind.

VI. Zusammenfassung

Albino-Inzuchtratten des Wistar-Stammes B 47 wurden fünf verschiedenen Diätregimen unterworfen. Die Aktivitäten der Lactat-Dehydrogenase, Hexokinase, Glutamat-Pyruvat-Transaminase, Pyruvat-Kinase, Isocitrat-Dehydrogenase, alk. Phosphatase und Pyruvat-Carboxylase wurden in Abhängigkeit von der Kostform untersucht. Im Vergleich zu einer Basisdiät wurde eine hochprozentige KH-, Fett- und Eiweißdiät sowie Nahrungsentzug gewählt. Jeweils 5 Tiere wurden am 1., 2., 3., 5., 10. und 20. Tag zur Messung herangezogen, insgesamt 189 Ratten.

Wir kamen zu folgenden Ergebnissen :
Die Aktivitäten der untersuchten Enzyme sind in der folgenden Reihenfolge regelbar : Die Hexokinase um das 16,2-fache, die PK um das 8,4-fache, die GPT um das 8,3-fache, die alk. Phosphatase um das 6,5-fache, die PC um das 4,8-fache, die LDH um das 3,7-fache und die ICDH um das 2,6-fache des Minimums.

Die im Leberhomogenat gefundenen Enzymaktivitäten wurden auf verschiedene Bezugssysteme umgerechnet : 1. Auf das Gramm Frischgewicht, 2. auf das gesamte Lebergewicht, 3. auf den Proteingehalt und 4. auf den Quotienten Körpergewicht/Lebergewicht. Die gewonnenen Werte wurden statistisch berechnet.

Die Einzelergebnisse wurden in Tabellen und Abbildungen dargestellt und kommentiert. Sinn der Arbeit war, die Grenzen der genetisch determinierten Leistungsbreite der Zelle näher zu beschreiben. Unsere Ergebnisse passen gut zu der Vorstellung, daß der Organismus die Enzymaktivitäten in den Grenzen dieser Leistungsbreite einreguliert. Die Grenzen sind bei der Leber weiter gezogen als bei anderen, in parallelen Arbeiten untersuchten Organen.

VII. Literaturverzeichnis

(1) Adelmann, R. C., P. D. Spolter and S. Weinhouse : Dietary and Hormonal Regulation of Enzymes of Fructose Metabolism in Rat Liver. J. Biol. Chem. 241, S. 5467 (1966)

(2) Awapara, J.: J. Biol. Chem. 200, S. 537 (1953)

(3) Babcock, M. J.: Serum Glutamic-Oxalacetic Transaminase Activity of Vitamin B_6-Deficient Rats. J. Nutrition 67, S. 205 (1959)

(4) Bailey, E., F. Stirpe and C. B. Taylor : Regulation of Rat Liver Pyruvate Kinase. Biochem. J. 108, S. 427 (1968)

(5) Baldwin, R. L., M. Ronning, C. Radanovics and G. Plange: Effect of Carbohydrate and Fat Intake upon the Activities of Several Liver Enzymes in Rats, Guinea Piglets, Piglets and Calves. J. Nutrition 90, S. 47 (1966)

(6) Bartley, W., B. Dean, C. B. Taylor and E. Bailey : The Effect on some Enzymes of Rat Tissue of Diets Low in Fat Content. Biochem. J. 103, S. 550 (1967)

(7) Benevenga, N. J., W. J. Stielau and R. A. Freedland : Factors Affecting the Activity of Pentose Phosphate-metabolizing Enzymes in Rat Liver. J. Nutrition 84, S. 345 (1964)

(8) Blech, W., H. Hanson, P. Hermann und R. Kleine : Beeinflussung der Aktivität proteolytischer Gewebsenzyme in vivo. II.) Peptidaseaktivität in Leber und Blutserum bei in-vivo-Analyse eines Leberlappens der Ratte. Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 337, S. 196 (1964)

(9) Brin, M., M. Tai, A.S. Ostashever and H. Kalinsky : The Relative Effects of Pyridoxine Deficiency on two Plasma Transaminases in the Growing and in the Adult Rat. J. Nutrition 71, S. 416 (1960)

(10) Bücher, Th. : Enzyme unter biologischem Aspekt. F. Linneweh Ed. : Erbliche Stoffwechselkrankheiten. Verlag Urban & Schwarzenberg, München/Berlin 1962, S. 125

(11) Caldwell, E.F. and E.W. McHenry : Studies on Vitamin B_6 and Transamination in Rat Liver.
Arch. Biochem. Biophys. 45, S. 97 (1953)

(12) Caroll, C. : Influence of Dietary Carbohydrate-fat Combinations on Various Functions Associated with Glycolysis and Lipogenesis in Rats. I.) Effects of Substituting Sucrose for Rice Starch with Unsaturated and with Saturated Fat.
J. Nutrition 79, S. 93 (1963)

(13) Caroll, C. : Influence of Dietary Carbohydrate-fat Combinations on Various Functions Associated with Glycolysis and Lipogenesis in Rats. II.) Glucose vs. Sucrose with Corn Oil and two Hydrogenated Oils.
J. Nutrition 82, S. 163 (1964)

(14) Caroll, C. and E. Bright : Influence of Carbohydrate-to-Fat Ratio on Metabolic Changes in Rats by Feeding Different Carbohydrate-Fat Combinations.
J. Nutrition 87, S. 202 (1965)

(15) Chandrasakharam, N., A. Fleck and H.N. Munro : Albumin Content of Hepatic Cells at Different Levels of Protein Intake.
J. Nutrition 92, S. 497 (1967)

(16) Chang, M.L.W., E.M. Schuster, J.A. Lee, C. Snodgrass and D.A. Benton : Effect of Diet, Dietary Regimes and Strain

Differences on some Enzyme Activities in Rat Tissue.
J. Nutrition 96, S. 368 (1968)

(17) Durand, A. M. A., M. Fischer and M. Adams : The Influence of Dietary Carbohydrate. Arch. Pathol. 85, S. 318 (1968)

(18) Exton, J. H., and C. R. Park : Control of Gluconeogenesis in the Perfused Liver of Normal and Adrenalektomized Rats. J. Biol. Chem. 240, S. PC 955 (1965)

(19) Exton, J. H. and C. R. Park : Control of Gluconeogenesis in Liver. I.) General Features of Gluconeogenesis in the Perfused Liver of Rats. J. Biol. Chem. 242, S. 2622 (1967)

(20) Fallon, H. J., E. J. Hackney and W. L. Byrne : Serine Biosynthesis in Rat Liver. Regulation of Enzyme Concentration by Dietary Factors. J. Biol. Chem. 241, S. 4157 (1966)

(21) Fitch, W. M., R. Hill and I. L. Chaikoff : The Effect of Fructose Feeding on Glycolytic Enzyme Activities of the normal Liver. J. Biol. Chem. 234, S. 1048 (1959)

(22) Fitch, W. M., R. Hill and I. L. Chaikoff : Hepatic Glycolytic Enzyme Activities in the Alloxan- diabetic Rat : Response to Glucose and Fructose Feeding.
J. Biol. Chem. 234, S. 2811 (1959)

(23) Fitch, W. M., and I. L. Chaikoff : Extend and Pattern of Adaption of Enzyme Activities in Livers of Normal Rats Fed Diets High in Glucose and Fructose.
J. Biol. Chem. 235, S. 554 (1960)

(24) Freedland, R. A. and A. E. Harper : Metabolic Adaption in Higher Animals. I.) Dietary Effects on Liver Glucose-6-Phosphatase. J. Biol. Chem. 228, S. 743 (1957)

(25) Freedland, R. A. and A. E. Harper : Metabolic Adaption in Higher Animals. II.) Changes with Time in the Adaptive Response of Glucose-6-Phosphatase. J. Biol. Chem. 230, S. 833 (1958)

(26) Freedland, R. A. and A. E. Harper : Metabolic Adaption in Higher Animals. III.) Quantitative Studies of Dietary Factors causing Response in Liver Glucose-6-Phosphatase. J. Biol. Chem. 233, S. 1 (1958)

(27) Freedland, R. A. and A. E. Harper : Metabolic Adaption in Higher Animals. IV.) Effect of the Ethionine : Methionine Ratio of the Diet on Glucose-6-Phosphatase Adaption. J. Biol. Chem. 233, S. 1041 (1958)

(28) Freedland, R. A. and J. K. Barnes : The Effect of Adrenalektomy on the Adaptation of Glucose-6-Phosphate Metabolizing Enzymes in the Liver. J. Biol. Chem. 238, S. 1915 (1963)

(29) Freedland, R. A. and A. E. Harper : Initiation of Glucose-6-Phosphatase Adaption in Rat. J. Nutrition 89, S. 429 (1966)

(30) Freedland, R. A. ; T. L. Cunlife and J. G. Zinkl : The Effect of Insulin on Enzyme Adaption to Diets and Hormones. J. Biol. Chem. 241, S. 5448 (1966)

(31) Freedland, R. A. : Effect of Progressive Starvation on Rat Liver Enzyme Activities. J. Nutrition 91, S. 489 (1967)

(32) Greengard, O. and M. Gordon : The Cofactor-mediated Regulation of Apoenzyme Levels in Animal Tissues. J. Biol. Chem. 238, S. 3708 (1963)

(33) Gürster, A., Zahnmed. Diss. Würzburg 1969

(34) Halliburton, I.W. and R.Y. Thomson : Chemical Aspects of Compensatory Renal Hypertrophy. Chanc. Res. 25, S. 1882 (1965)

(35) Henning, H.V. und W. Seubert : Zum Mechanismus der Glukoneogenese und ihrer Steuerung. I.) Quantitative Bestimmung der Pyruvatcarboxylase in Rohextrakten der Rattenleber. Biochem. Z. 340, S. 160 (1964)

(36) Henning, H.V., B. Stumpf, B. Ohly and W. Seubert : On the Mechanism of Gluconeogenesis and its Regulation. III.) The Glucogenic Capacity and the Activities of Pyruvate Carboxylase and PEP-Carboxylase of Rat Kidney and Rat Liver after Cortisol Treatment and Starvation. Biochm. Z. 344, S. 274 (1966)

(37) Herzog, D.: Zahnmedizinische Dissertation, Würzburg 1969

(38) Hogeboom, G.H., W.C. Schneider and G.E. Pallade : I. Isolation of Intact Mitochondria from Rat Liver. Some Biochemical Properties of Mitochondria and Submicroscopic Particulate Material. J. Biol. Chem. 172, S. 619 (1948)

(39) Howe, E. E. and E.W. Gilfillan : Protein, Carbohydrate and Fat Content of the Diet of the Rat as Related to Growth. J. Nutrition 79, S. 395 (1963)

(40) Kaplanskii, S., N. Berezovkaya and Zh. Shmerling : Chem. Abstr. 40, S. 3174 (1946)

(41) Knox, W.E., V. Auerbach and E.C.C. Lin : Enzymatic and Metabolic Adaptation in Animals. Physiol. Rev. 36, S. 164 (1956)

(42) Knox, W.E.: Adaptation and the Regulation of Metabolism. G. Weber Ed : Advances in Enzyme Regulation, Vol. 1. Pergamon Press, Oxford-London-New York - Paris, 1963, S. 89

(43) Konishi, F.: Effects of Diet, Chronic Inactivity and Exercise on Growth Performance and Dehydrogenase Activities in Hepatic and Adipose Tissues.
J. Nutrition 89, S. 329 (1966)

(44) Krebs, H.: Gluconeogenesis. Proc. Roy. Sog., Ser. B. 159 S. 545 (1964)

(45) Krebs, H. and L. V. Eggleston : The Role of Pyruvate Kinase in the Regulation of Gluconeogenesis.
Biochem. J. 94, S. 3 c (1964)

(46) Kuschinsky, G. und H. Lüllmann : Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1965

(47) Ludewig, S. and A. Chanuti : Distribution of Enzymes in the Livers of Control and X-Irradiated Rats.
Arch. Biochem. Biophys. 29, S. 441 (1950)

(48) Mariani, A., P. A. Miggliacio, M. A. Spadoni and M. Ticca : Amino Acid Activation in the Liver of Growing Rats Maintained with Normal and with Protein-deficient Diets.
J. Nutrition 90, S. 25 (1966)

(49) Marshall, M. W., and H. E. Hildebrand : Differences in Rat Strain Response to three Diets of Different Composition.
J. Nutrition 79, S. 227 (1963)

(50) McDonald, B. E. and B. C. Johnson : Metabolic Response to Realimentation Following Chronic Starvation in the Adult Male Rat. J. Nutrition 87, S. 161 (1965)

(51) Meyerhof, O.: Biochem. Z. 183, S. 176 (1927)

(52) Morris, L., D. Arata and D. C. Cederquist : Fatty Livers

in Weanling Rats Fed a Low Protein, Threonine-deficient Diet. I.) Effect of various Diet Fats. J. Nutrition 85, S. 362 (1965)

(53) Morrison, G.R. and F.E. Brock: Quantitative Measurement of Alcohol Dehydrogenase Activity within the Liver Lobule of Rats after Prolonged Ethanol Ingestion. J. Nutrition, 92, S. 286 (1967)

(54) Muramatsu, K., and K. Ashida: Effect of Dietary Protein Level on Growth and Liver Enzyme Activities of Rats. J. Nutrition 76, S. 143 (1962)

(55) Newberne, P.M. and V.R. Young : Effect of Diets Marginal in Methionine and Choline with and without Vitamin B_{12} on Rat Liver and Kidney. J. Nutrition 89, S. 69 (1966)

(56) Newsholme, E.A.: Some Properties of Fructose 1,6-Diphosphatase of Rat Liver. Biochem. J. 89, S. 380 (1963)

(57) Niemeyer, H., C. Gonzales and R. Rozzi : The Influence of Diet on Liver Phosphorylase. I.) Effect of Fasting and Refeeding. J. Biol. Chem. 236, S. 610 (1961)

(58) Niemeyer, H., N. Perez, J. Radojkovic and T. Ureta : The Influence of Diet on Liver Phosphorylase. II.) Effect of Different Proportions of Carbohydrates, Proteins and Fats. Arch. Biochem. Biophys. 96, S. 662 (1962)

(59) Niemeyer, H., L. Clark-Turri, E. Garces and F.E. Vergara: Selective Response of Liver Enzymes to the Administration of Different Diets after Fasting. Arch. Biochem. Biophys. 98, S. 77 (1962)

(60) Niemeyer, H., L. Clark-Turri, and E. Rabajille : Induction of Glucokinase by Glucose in Rat Liver. Nature 198, S. 1096 (1963)

(61) Nordlie, R. C., W. J. Arion, T. L. Hanson, J. R. Gilsdorf and R. N. Horne: Biological Regulation of Liver Microsomal Inorganic Pyrophosphate-Glucose Phosphotransferase, Glucose-6-Phosphatase and Inorganic Phosphatase. Differential Effects of Fasting on Synthetic and Hydrolytic Activities.
J. Biol. Chem. 243, S. 1140 (1968)

(62) Pawlow, J. P.: The Work of the Digestive Glands.
Charles Griffin & Co. London 1902, S. 35

(63) Peraino, C.: Interactions of Diet and Cortisone in the Regulation of Adaptive Enzymes in Rat Liver.
J. Biol. Chem. 242, S. 3860 (1967)

(64) Perez, N., L. Clark-Turri, E. Rabajille and H. Niemeyer: Regulation of Rat Liver Enzymes by Natural Components of the Diet. J. Biol. Chem. 239, S. 2420 (1964)

(65) Pitot, H. C., and C. Peraino : Carbohydrate Repression of Enzyme Induction in Rat Liver. J. Biol. Chem. 238, S. PC 1910 (1963)

(66) Regen, D., Ch. Riepertinger, B. Hamprecht and F. Lynen : The Measurement of ß-Hydroxy-ß-methyl-glutaryl-CoA Reductase in Rat Liver; Effects of Fasting and Refeeding.
Biochem. Z. 346, S. 78 (1966)

(67) Rosenthal, O., J. C. Fahl, H. M. Vars, J. W. Zerbe and B. G. Novack : J. Biol. Chem. 194, S. 299 (1952)

(68) Ross, M. H., J. O. Ely and J. Archer : Variation in Extractability of Phosphatase and Nitrogen in Liver of Rats on Protein-varied Diets.
Ibid., 255, S. 87 (1953)

(69) Ross, M.H. and W.G. Batt : Alkaline Phosphatase Activity and Diet. J. Nutrition 60, S. 137 (1956)

(70) Ross, B.D., R. Hems, R.A. Freedland and H.A. Krebs : Carbohydrate Metabolism of the Perfused Rat Liver. Biochem. J. 105, S. 869 (1967)

(71) Schaum, W., Med. Diss. Würzburg, unveröffentlicht

(72) Schimassek, H., B. Kadenbach, W. Rüssman and Th. Bücher: The Oxydation of Alpha-Glycerophosphate : A Possible Example of Metabolic Control by Enzymic Induction. G. Weber Ed : Advances in Enzyme Regulation, Vol. 1 Pergamon Press, Oxford-London-New-York-Paris, 1963, S. 103

(73) Sanchez, E.Q., G. Soberon, O. Palacios, E. Lee and M. Kuri: Changes in Effective Enzyme Concentration in the Growing Rat Liver. II.) Liver Regeneration after Partial Hepatektomy. J. Biol. Chem. 236, S. 1607 (1961)

(74) Sasson, H.F., J. Watson and B.C. Johnson : Diet-Dependence of Rat Liver Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Levels. J. Nutrition 94, S. 52 (1968)

(75) Seubert, W. und U. Remberger : Reinigung und Wirkungsweise der Pyruvatcarboxylase aus Pseudomonas citronellolis. Biochem. Z. 334, S. 401 (1961)

(76) Seubert, W. and W. Huth : On the Mechanism of Gluconeogenesis and its Regulation. II.) The Mechanism of Gluconeogenesis from Pyruvate and Fumarate. Biochem. Z. 343, S. 176 (1965)

(77) Seward, C.R., G. Vaughan and E.L. Hove : Respiratory Activities of Hypo- and Hypervitaminotic-A Rat Liver Homogenates. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 117, S. 477 (1964)

(78) Seward, C. R., G. Vaughan and E. L. Hove : Effects of Vitamin A Deficiency or Excess on the Oxidative Phosphorylation by Rat Liver Mitochondria.
J. Biol. Chem. 241, S. 1229 (1966)

(79) Soberon, G. and E. Q. Sanchez : Changes in Effective Enzyme Concentration in the Growing Rat Liver. I.) Effects of Fasting Followed by Repletion.
J. Biol. Chem. 236, S. 1602 (1961)

(80) Stielau, W. J., R. A. Freedland and J. H. Meyer : Effects of B-Vitamin Deficiencies and of Starvation on Liver Enzyme Activities of Growing Rats. J. Nutrition 87, S. 109 (1965)

(81) Stillings, B. R. and L. R. Hackler : Effect of Coprophagy on Protein Utilisation in the Rat. J. Nutrition 90, S. 19 (1966)

(82) Struck, E., J. Ashmore und O. Wieland : Stimulierung der Gluconeogenese durch langkettige Fettsäuren und Glucagon.
Biochem. Z. 343, S. 107 (1965)

(83) Szepesi, B. and R. A. Freedland : Alteration in the Activities of several Rat Liver Enzymes at various Times after Initiation of a High Protein Regimen.
J. Nutrition 93, S. 301 (1967)

(84) Szepesi, B. and R. A. Freedland : Alteration in the Activities of Several Rat Liver Enzymes at various Times after the Feeding of High Carbohydrate Diets to Rats Previously Adapted to a High Protein Regimen.
J. Nutrition 94, S. 37 (1968)

(85) Szepesi, B. and R. A. Freedland : Time-Course of Changes in Rat Liver Enzymes Activity after Initiation of a High-Protein Regimen. J. Nutrition 94, S. 463 (1968)

(86) Szepesi, B. and R. A. Freedland : Dietary Regulation of Pyruvate Kinase Synthesis in Rat Liver. J. Nutrition 95, S. 591 (1968)

(87) Szepesi, B. and R. A. Freedland : Dietary Effects on Rat Liver Enzymes in Meal-Fed Rats. J. Nutrition 96, S. 382 (1968)

(88) Tarnowski, W. und M. Seemann : Konzentrationsänderungen von Effektoren gluconeogenetischer Schlüsselenzyme in der Rattenleber unter gluconeogenetischen Bedingungen. Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 348, S. 829 (1967)

(89) Teppermann, J. and H. M. Tepperman : Metabolism of Glucose-1-C^{14} and Glucose-6-C^{14} by Liver Slices of Refed Rats. Am. J. Physiol. 200, S. 1069 (1961)

(90) Tepperman, H. M. and J. Tepperman : On the Response of Hepatic Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Activity to Changes in Diet Composition and Food Intake Pattern : G. Weber Ed: Advances in Enzyme Regulation, Vol 1, Pergamon Press, Oxford-London-New York-Paris, 1963, S. 121

(91) Utter, M. F., and D. B. Keech : Preliminary Communications. Formation of Oxalacetate from Pyruvate and CO_2. J. Biol. Chem. 235, S. PC 17, Nr. 5 (1960)

(92) Vahouny, G. V., B. W. Smith, R. Wilson and R. Ku: Comparative Effect of Glucose Feeding on the Activities of Some Liver and Heart Enzymes in Rats. J. Nutrition 89, S. 505 (1966)

(93) Vaughan, D. A. and R. L. Winders : Modifying Effect of Diet on Daily Variations of Certain Liver Constituents. J. Nutrition 80, S. 103 (1963)

(94) Vaughan, D. A. and R. L. Winders: Effect of Diet on HMP

Dehydrogenase and Malic (TPN) Dehydrogenase in the Rat. Am. J. Physiol. 206, S. 1081 (1964)

(95) Wannemacher, R. W. jun., W. K. Cooper and M. B. Yatvin : Mechanisms of Control of Protein Synthesis in Liver in the Immature Rat by Amino Acid Content of Diet. Biochem. J. 107, S. 615 (1968)

(96) Weber, G. : "Advances in Enzyme Regulation", Vol. 1 Pergamon-Press, Oxford-New York-Paris 1963, S. 1

(97) Weichselbaum, T. E. : Am. J. Clin. Path. 16, Tech. Sect. 10 S. 40 (1946)

(98) Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen, J. R. Geigy A. G.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Privatdozent Dr. H. Haug für die Überlassung des Themas, seine vielen Ratschläge, seine stete Diskussionsbereitschaft und für die Übernahme des Referates.

Herrn Professor Dr. med. H. Franke danke ich für die freundliche Überlassung des Arbeitsplatzes und die Übernahme des Korreferates.

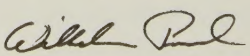
Für die Hilfe bei mathematischen Fragen danke ich Herrn Dr. B. Knauer.

Lebenslauf

Am 4. Februar 1940 wurde ich als viertes Kind des Regierungsrates Dr. Josef Prosch und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Gnad, in Plan/Marienbad geboren. Nach der Vertreibung im Jahre 1945 besuchte ich von 1946 bis 1950 die Volksschule in Bad Kissingen. Bis 1958 war ich dann Schüler am Humanistischen Gymnasium in Würzburg, die Reifeprüfung legte ich 1961 am Frobenius-Gymnasium in Hammelburg ab. Im Sommersemester 1962 begann ich an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg das Studium der Zahnmedizin. Nach bestandener Vorprüfung im Jahre 1965 unterzog ich mich der zahnärztlichen Prüfung am 5. September 1968 mit Erfolg.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsmittel benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe. Zwei Arbeiten habe ich vor der endgültigen Bearbeitung ordnungsgemäß zurückgegeben.



DRUCK: BÖHLER KG, 87 WÜRZBURG, Wirsbergstr. 10